

Ein Selektionsversuch mit Mäusen
auf Aktivität zytotoxischer T-Lymphozythen
gegenüber P-815 Mastocytomzellen

Malou Zimmermann

Disbui. München

1987





Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554824_0051

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie,
Infektions-und Seuchenmedizin
der Tierärztlichen Fakultät der Universität München
Vorstand: Prof.Dr.Dr.h.c.mult.A.Mayr

Angefertigt unter der Leitung von
Prof. Dr. H.G. Buschmann

Ein Selektionsversuch mit Mäusen
auf Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten
gegenüber P-815 Mastocytozellen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde
der Tierärztlichen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität
München

von
Malou Zimmermann
aus
Esch/Alzette, Luxemburg

München 1987

Gedruckt mit Genehmigung der Tierärztlichen Fakultät
der Universität München

Dekan: _____ Prof. Dr. H. Zucker _____

Referent: _____ Prof. Dr. H.G. Buschmann _____

Korreferent: _____ Prof. Dr. J. Meyer _____

Tag der Promotion: _____ 27. Februar 1987 _____

Meinen Eltern

1.	Einleitung	1
2.	Die Eltern	2
3.	Die Kindheit	3
4.	Die Jugend	4
5.	Die Ehe	5
6.	Die Kinder	6
7.	Die Eltern	7
8.	Die Kindheit	8
9.	Die Jugend	9
10.	Die Ehe	10
11.	Die Kinder	11
12.	Die Eltern	12
13.	Die Kindheit	13
14.	Die Jugend	14
15.	Die Ehe	15
16.	Die Kinder	16
17.	Die Eltern	17
18.	Die Kindheit	18
19.	Die Jugend	19
20.	Die Ehe	20
21.	Die Kinder	21
22.	Die Eltern	22
23.	Die Kindheit	23
24.	Die Jugend	24
25.	Die Ehe	25
26.	Die Kinder	26
27.	Die Eltern	27
28.	Die Kindheit	28
29.	Die Jugend	29
30.	Die Ehe	30
31.	Die Kinder	31
32.	Die Eltern	32
33.	Die Kindheit	33
34.	Die Jugend	34
35.	Die Ehe	35
36.	Die Kinder	36
37.	Die Eltern	37
38.	Die Kindheit	38
39.	Die Jugend	39
40.	Die Ehe	40
41.	Die Kinder	41
42.	Die Eltern	42
43.	Die Kindheit	43
44.	Die Jugend	44
45.	Die Ehe	45
46.	Die Kinder	46
47.	Die Eltern	47
48.	Die Kindheit	48
49.	Die Jugend	49
50.	Die Ehe	50
51.	Die Kinder	51
52.	Die Eltern	52
53.	Die Kindheit	53
54.	Die Jugend	54
55.	Die Ehe	55
56.	Die Kinder	56
57.	Die Eltern	57
58.	Die Kindheit	58
59.	Die Jugend	59
60.	Die Ehe	60
61.	Die Kinder	61
62.	Die Eltern	62
63.	Die Kindheit	63
64.	Die Jugend	64
65.	Die Ehe	65
66.	Die Kinder	66
67.	Die Eltern	67
68.	Die Kindheit	68
69.	Die Jugend	69
70.	Die Ehe	70
71.	Die Kinder	71
72.	Die Eltern	72
73.	Die Kindheit	73
74.	Die Jugend	74
75.	Die Ehe	75
76.	Die Kinder	76
77.	Die Eltern	77
78.	Die Kindheit	78
79.	Die Jugend	79
80.	Die Ehe	80
81.	Die Kinder	81
82.	Die Eltern	82
83.	Die Kindheit	83
84.	Die Jugend	84
85.	Die Ehe	85
86.	Die Kinder	86
87.	Die Eltern	87
88.	Die Kindheit	88
89.	Die Jugend	89
90.	Die Ehe	90
91.	Die Kinder	91
92.	Die Eltern	92
93.	Die Kindheit	93
94.	Die Jugend	94
95.	Die Ehe	95
96.	Die Kinder	96
97.	Die Eltern	97
98.	Die Kindheit	98
99.	Die Jugend	99
100.	Die Ehe	100

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1. Einleitung	1
2. Literaturübersicht	3
2.1. Genetik der Immunantwort	3
2.1.1. Allgemeine Aspekte	3
2.1.2. MHC bei Mensch und Tier	5
2.2. Zytotoxizität	17
2.2.1. Zur Zytotoxizität befähigte Zellsysteme	17
2.2.1.1. Zytotoxische T-Lymphozyten	17
2.2.1.2. Natural killer Zellen	22
2.2.1.3. Makrophagen	25
2.2.1.4. Null-oder Killerzellen	27
2.2.2. Tests zum Nachweis zytotoxischer Aktivität	28
2.3. Selektionsversuche auf immunologische Parameter	32
3. Material und Methode	36
3.1. Versuchsaufbau	36
3.1.1. Versuchstiere	36
3.1.2. Umwelt	36
3.1.3. Versuchsdurchführung	37
3.1.3.1. Zeitplan	38
3.1.3.2. Methode	39
3.1.3.3. Tumorzellen	39
3.1.3.4. Immunisierung der Testtiere	40
3.1.3.5. Operation	41
3.1.3.6. Der CTL-Test	42
3.1.3.7. Markierung der Targetzellen mit Chrom ⁵¹	45
4. Ergebnisse	47
4.1. Abhängigkeit des CTL-Indexes vom Alter der Tiere	51

	Seite
4.2. Abhängigkeit der CTL-Werte vom Markierungs- grad der Zielzellen	53
4.3. Abhängigkeit der CTL-Reaktion vom Geschlecht der Tiere	58
4.4. Abhängigkeit der CTL-Reaktion von der Ascitesbildung	61
4.5. Ergebnisse des Selektionsversuches	67
5. Diskussion	73
6. Zusammenfassung	81
7. Summary	82
8. Literaturverzeichnis	83

Tabellen

Seite

1.	Überblick über die Anzahl der Testtiere und ihre Verteilung innerhalb der Generationen	48
2.	Überblick über die Ausfallsquote innerhalb der Generationen	49
3.	Überblick über die CTL-Werte der Testtiere	50
4.	Altersverteilung und CTL-Wert in den Generationen und Linie für die weiblichen Tiere	54
5.	Altersverteilung und CTL-Wert in den Generationen und Linie für die männlichen Tiere	55
6.	Überblick über Alter, Anzahl und CTL-Index der Tiere in der hohen Linie	56
7.	Überblick über Alter, Anzahl und CTL-Index der Tiere der niedrigen Linie	57
8.	Überblick über den CTL-Wert der weiblichen Tiere, die am Operationstag durch Asciteskontrolle erfaßt wurden	63
9.	Überblick über den CTL-Wert der männlichen Tiere, die am Operationstag durch Asciteskontrolle erfaßt wurden	64
10.	Überblick über den Ascitesgrad und den CTL-Wert der gepoolten Tiere in der hohen Linie	65
11.	Überblick über den Ascitesgrad und den CTL-Wert der gepoolten Tiere in der niedrigen Linie	66
12.	Selektionsergebnisse	71
13.	Ergebnisse des Signifikanztestes	72

Abbildungen

	Seite
1. Genmappe des H-2-Komplexes	7
2. Geschlechtsunterschiede in der CTL-Aktivität in den Generationen der niedrigen Linie	59
3. Geschlechtsunterschiede in der CTL-Aktivität in den Generationen der hohen Linie	59
4. Geschlechtsunterschiede in der CTL-Aktivität in der Gesamtpopulation	60
5. Überblick über die Populationsmittel der CTL- Werte und ihre Standardabweichungen in der hohen Linie	69
6. Überblick über die Populationsmittel der CTL- Werte und ihre Standardabweichungen in der niedrigen Linie	69
7. Überblick über den Unterschied zwischen den CTL-Werten in der hohen und in der niedrigen Linie für die weiblichen Tiere	70
8. Überblick über den Unterschied zwischen den CTL-Werten in der hohen und in der niedrigen Linie für die männlichen Tiere	70
9. Überblick über den Selektionserfolg anhand der Populationsmittel der CTL-Werte	76

Abkürzungen

MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex
MLR	Lymphozytenmischkulturreaktion
GVHR	graft versus host reaction
CTL	Zytotoxische T-Lymphozyten
NK	Natural Killer Zellen
K-Zellen	Null-oder Killerzellen
MEM	Minimal essential medium
FKS	Foetales Kälberserum
T _c	zytotoxische Zellen



1. Einleitung

Das Immunsystem der Säugetiere entwickelte sich im Laufe der Entwicklungsgeschichte zu einem leistungsfähigen und komplexen Abwehrorgan, nicht nur gegenüber infektiösen Organismen (Bakterien, Viren, Parasiten) sondern auch gegenüber tumorös veränderten Zellen.

Jedes Tier, das sich mit seiner Umwelt aktiv auseinandersetzt, besitzt eine Reihe unterschiedlicher Abwehrmechanismen, die genetisch verankert sind.

Diese Tatsache ließ die Idee aufkommen, Tiere mit einer erhöhten Resistenz gegenüber Krankheiten und/oder Tumoren zu züchten.

Die Zucht auf immunologische Parameter mit dem Ziel einer erhöhten Widerstandsfähigkeit gegenüber verschiedenen Krankheitserregern als Ausdruck einer genetisch bedingten Resistenz, wurde bei kleinen Laboratoriumstieren (hauptsächlich bei der Maus) versucht (Biozzi et al. 1979). Sie unternahmen Selektionsversuche und züchteten Tiere mit hohem und niedrigem Antikörperbildungsvermögen (high and low responder lines). Durch diese Arbeiten konnten neue Erkenntnisse über die an der Immunantwort beteiligten Gensysteme gewonnen werden.

Die vorliegende Arbeit berichtet über einen Selektionsversuch mit Mäusen auf Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten gegenüber P-815 Mastozytomzellen. Die in dieser Arbeit beschrie-

. benen Selektionsversuche umfassen die dritte, die vierte und die fünfte Generation zweier Mäuselinien, mit denen Schubert (1986) die Selektionsversuche begonnen hatte.

2.Literaturübersicht

2.1.Genetik der Immunantwort

2.1.1.Allgemeine Aspekte

Ein komplizierter Abwehrmechanismus der Vertebraten ist die Immunantwort;darunter versteht man die Fähigkeit zur Produktion von spezifischen sensibilisierten Lymphozyten und zur Synthese und Sekretion von spezifischen Antikörpern,nachdem fremde Makromoleküle in den Organismus eingedrungen sind. Diese spezifischen Antikörper und die spezifisch sensibilisierten Lymphozyten sind fähig,mit diesen fremden Substanzen (Antigene) zu reagieren.Die genetische Kontrolle von so verschiedenartigen Mechanismen muß sehr komplex sein und unter Einbeziehung von vielen strukturellen und regulierenden Genen erfolgen.Die unabhängige Aktivität vieler Gene und ihrer Produkte ist notwendig für die Entwicklung und Erhaltung eines funktionellen Immunsystems(Stiffel et al.1974). Kantor et al.(1963)zeigten in ersten Versuchen mit Meer-schweinchen,daß die Immunantwort einzelner Tiere gegen ein bestimmtes Antigen unterschiedlich war.Sie zeigten,daß dieser Unterschied durch autosomale Gene nach den Mendelschen Gesetzen vererbt wurde.

Levine et al.(1963),Levine und Benacerraf (1965) schlossen sich diesen Erkenntnissen an;die Fähigkeit auf auserwählte Antigene mit einer Immunantwort zu reagieren wird von auto-

somalen Genen kontrolliert, die nach den Mendelschen Gesetzen vererbt werden.

Biozzi et al. haben die genetische Regulierung der Immunantwort in Mäusen untersucht. Durch Selektionszucht konnten sie Linien mit hoher und niedriger Antikörperproduktion erhalten, und unter Verwendung von heterologen Erythrozyten als selektierendes Antigen konnten sie ungefähr 10 unabhängige polymorphe Loci finden, die für die Immunantwort verantwortlich waren (Biozzi et al. 1979a).

Kipps et al. (1977) konnten feststellen, daß die Fähigkeit, Antikörper gegen ein bestimmtes Antigen zu bilden, also eine "high responder" Antwort, unter der Kontrolle von Immunantwortgenen steht.

McDevitt und Chinitz (1969) stellten bei der Analysierung der genetischen Kontrolle der Immunantwort in Mäusen fest, daß die für die Immunantwort zuständigen Gene mit dem Haupthistokompatibilitätskomplex (H-2) der Maus gekoppelt sind.

Stiffel et al. (1974) nannten alle Gene, die die Immunantwort beeinflussen, Immunantwortgene (Ir-Gene).

Benacerraf et al. (1971) und Bluestein (1971) untersuchten die Immunantwort von zwei ingezüchteten Meerschweinchenlinien und stellten an F₁ Tieren fest, daß die Immunantwort als dominantes Merkmal vererbt wurde. Außerdem postulierten sie, daß die Immunantwort von einem oder mehreren Genen auf einem einzelnen Chromosom kontrolliert wird.

2.1.2.MHC bei Mensch und Tier

Ein Vergleich des Haupthistokompatibilitätskomplexes (MHC) verschiedener Tiere zeigt (Balner 1983):

- 1.)Übereinstimmung in der genetischen Organisation (Cluster von gekoppelten Loci,hoher Polymorphismus,Kopplungsungleichgewicht)
- 2.)Übereinstimmung in der Struktur der Genprodukte
- 3.)Übereinstimmung in der Funktion (Erkennung von Fremddantigen,Differenzierung,Zell-Interaktionen,Abwehr gegen eine feindliche Umwelt),.

Mensch

Die Geschichte des MHC des Menschen beginnt mit der Definition des Antigen MAC (heute HLA-A2 durch Dausset (1958).

Van Rood (1962) entdeckte das Four-Gen (heute HLA-B).

Bodmer et al.(1966) bestätigten die Existenz eines von Payne et al.(1964) postulierten HLA-A3.Mayr et al.(1973) bewiesen die Existenz der HLA-C,und Leeuwen et al.(1973) die der HLA-D Region.

Der MHC des Menschen befindet sich auf dem Chromosom 6 (Lamm et al.1971).

Die definierten Loci HLA-A,HLA-B,HLA-C und HLA-D/DR sind eng gekoppelt,sie besitzen eine große Anzahl an kodominanten Allelen und die Anzahl der haplotypischen oder genotypischen Kombinationen ist unermesslich (Dausset 1981).

Die Loci sind aber weit genug voneinander entfernt,um sich

relativ häufig zu rekombinieren (0,8% zwischen A und B, 1% zwischen B und D/DR). Diese Situation ist von einem bestimmten Phänomen begleitet, dem Kopplungsungleichgewicht (Dausset 1981). Das Kopplungsungleichgewicht besagt, daß bestimmte Allele zweier Gene (z.B. HLA-A und HLA-B) gehäuft vergesellschaftet vorkommen. In einer Population kommen bestimmte Allelkombinationen überdurchschnittlich häufig vor und andere sehr selten (Bodmer und Bodmer 1978).

Das HLA-System kodiert zwei sehr unterschiedliche Produkte: Klasse I- und Klasse II-Antigene (Albert und Götze 1977).

Die Klasse I-Antigene werden von den Genloci HLA-A, HLA-B und HLA-C kodiert und kommen auf allen kernhaltigen Zellen des Organismus und auf Thrombozyten vor. Ihre ubiquitäre Verteilung läßt darauf schließen, daß sie die "Selbst"-Eigenschaft jeder Zelle definieren (Dausset 1981).

Die Klasse II-Antigene werden von den D/DR Genen kodiert.

Diese Antigene kommen nur auf den wenigen Immunzellarten vor, die als erste Kontakt zu Fremdanitigen aufnehmen. Die

Klasse II-Antigene sind Rezeptormoleküle für Fremdanitigene und vermitteln bestimmte Immunzellkooperationen (Munro und Waldmann 1978). Ihre wichtigste Aufgabe ist die Steuerung der Antikörpersynthese.

Klasse III-Antigene sind an der Kontrolle von Komplementkomponenten beteiligt.

Dausset und Svejgaard (1977) wiesen auf den Zusammenhang vom HLA-Komplex mit einigen Krankheiten hin, die chronischer oder

Einige MHC-Gene kodieren sehr polymorphe Glykoproteine, die integrale Bestandteile der Zellmembran der meisten kernhaltigen Zellen (Klasse I-Antigene) oder von den meisten immunkompetenten Zellen (Klasse II-Antigene) sind. Jede dieser Klassen hat eine Schlüsselrolle in der Regulation der physiologischen Immunantwort (Vaiman 1986).

Die Klasse I-Antigene spielen eine dominierende Rolle bei der Abstoßung von Allotransplantaten. Sie werden von den Regionen H-2K, H-2D und H-2L kodiert (Klein 1979). Diese Antigene befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen des Organismus (Hood et al. 1982). Diese Antigene haben die Funktion von Restriktionsantigenen bei der Erkennung von Antigenen durch zytotoxische T-Zellen (T_c); Zielzellen und zytotoxische Zellen müssen identische Klasse I-Antigene besitzen (Zinkernagel und Doherty 1975).

Die Klasse II-Antigene werden von der I-Region kodiert (Ir-Gene); die Genprodukte werden als Ia-Antigene bezeichnet (I-Region assoziiertes Antigen) (Klein 1977; Klein 1979).

Die Ia-Antigene sind Teile der Plasmamembran von B-Zellen und Makrophagen. Sie befinden sich auch auf bestimmten Epithelialzellen, Spermatozoen und Kupfferschen Sternzellen (Hämmerling 1976).

Die Ir-Gene (Immunantwortgene) kontrollieren das Ausmaß der Immunantwort, charakterisiert durch zelluläre Immunität und Antikörpersynthese gegenüber thymusabhängigen Antigenen (Benacerraf und Dorf 1976). MHC gekoppelte Ir-Loci wurden

bei der Maus erstmals von McDevitt und Chinitz (1969) beschrieben. MHC gekoppelte Ir-Loci wurden auch beim Menschen (Levine et al. 1972), beim Meerschweinchen (Ellman et al. 1970), beim Huhn (Günther 1974) und beim Rhesusaffen (Dorf et al. 1974a) beschrieben.

Ebringer et al. (1976) stellten fest, daß Ir-Gene in kodominanter Weise vererbt werden.

Bei der Maus wurde die Existenz von drei Loci der I-Region gefordert: die IA-Subregion (McDevitt et al. 1972; Klein 1974), die IB-Subregion (Lieberman et al. 1972) und die IC-Subregion (Merryman und Maurer 1975). Später wurde noch zusätzlich entdeckt: die IE-Subregion (Delovitch et al. 1977) und die IJ-Subregion (Murphy et al. 1976), die für die T-Suppressorzellen zuständig ist.

Aus darauffolgenden Beobachtungen ging hervor, daß die Determinanten der IC-Subregion und der IE-Subregion zum selben Molekularkomplex gehören, und daß die IE-kontrollierenden Loci "Complementation" von einem Locus in der IA-Subregion benötigen (Cullen et al. 1980). Dorf et al. (1975) bewiesen, daß die MHC gekoppelte Ir-Genkontrolle für die Immunantwort gegen ein einzelnes Antigen zwei gekoppelte Ir-Gene benötigt. Dieses Phänomen wurde als "Complementation" zwischen zwei Genen aus verschiedenen Subregionen bezeichnet. Das Phänomen "Complementation" bedeutet, daß sich entweder mehr als zwei Allele auf einem der Loci befinden, oder daß mehr als zwei Loci an der Kontrolle der Immunantwort teilnehmen

(Melchers et al.1976).

Der Hauptanteil der Ir-Loci wurde in der IA-Subregion gefunden (Benacerraf und Katz 1975;Klein 1975).Eine kleine Anzahl wurde gleichzeitig in der IA - und in der IE/IC-Subregion (Dorf et al.1978),wenige wurden in der IB-Subregion gefunden (Lieberman et al.1972).

Benacerraf und Katz (1975) konnten beweisen,daß Ir-Gene in die Helferfunktion bei der T-Zell-abhängigen Immunantwort miteinbezogen sind.

Dorf et al.(1974b)und Dessein (1979) konnten beweisen,daß Ir-Gene die Produktion von verschiedenen Immunglobulinklassen kontrollieren(z.B.IgE).

In die I-Region gehören auch die Lad-Loci (Lymphozyten aktivierende Determinanten),die sich durch die Fähigkeit ihrer Produkte, die "mixed lymphocyte reaction"(MLR) und die "graft versus host reaction"(GVHR) zu stimulieren,auszeichnen (Klein 1977).

Die Klasse III-Gene werden von der S/D-Region kontrolliert. Von dieser Region werden C4 Komponenten des Komplementsystems und geschlechtslimitierte Proteine gesteuert (Shreffler 1976;Klein 1977).

Eine Beziehung zwischen dem H-2-Komplex der Maus und der Resistenz und/oder dem Auftreten von Krankheiten konnte bewiesen werden (Zinkernagel und Doherty 1975).

Nach Ivanji et al.(1978) sind der MHC von Mensch und Maus homologe Supergene, die sich möglicherweise aus funktionel-

len Gründen während der Evolution erhalten haben.

Schwein

Vaiman et al.(1970) beschrieben das SLA als Haupthistokompatibilitätssystem des Schweines.

Vaiman et al.(1972) stellten das SLA genetisch als einzelnen Locus dar,der von einer Serie von Allelen besetzt ist,die Antigene auf Lymphozyten und auch auf anderem Gewebe determinieren.Diese Antigene werden autosomal und kodominant durch allele Gene determiniert.

Vaiman et al.(1972) beschrieben Klasse I - und Klasse II-Antigene,wobei die Klasse I-Antigene durch drei eng gekoppelte Loci kontrolliert werden.Vaiman et al.(1978a) haben eine Beziehung zwischen dem Spiegel der hämolytischen Komplementaktivität und dem SLA beschrieben.Dies bestätigt die Existenz von Klasse III-Regionen.

Vaiman et al. (1978b) berichteten über eine MHC gekoppelte Ir-Genexpression für die humorale Antwort gegenüber Hühnerlysozym.Buschmann et al.(1975) konnten die Kontrolle von Ir-Genen für die Fähigkeit verschiedener Schweinerassen, Antikörper gegen DNP-Hapten zu bilden,nachweisen.

Vaimann (1986) konnte einen Zusammenhang zwischen Mortalitätsrate beim Ferkel und SLA und einen Zusammenhang zwischen SLA und Fruchtbarkeitsrate zeigen.

Sachs et al.(1976) konnten Homologien zwischen dem MHC des Menschen,des Schweines und anderer Tiere feststellen.Metzger

et al.(1982) gelang dies besonders für Klasse I-Antigene.

Hund

Vriesendorp et al.(1972)stellten die Existenz eines MHC beim Hund(DLA) fest,das eine auffallende Ähnlichkeit mit dem HLA des Menschen zeigt.Beide sind extrem polymorph und bestehen aus zwei Serien von multiplen Allelen.

Vriesendorp et al.(1977) beschrieben,daß das DLA-System aus fünf eng gekoppelten Loci besteht (A,B,C,D,E),von denen DLA-A, DLA-B und DLA-C Klasse I-Antigene und DLA-D und DLA-E Klasse II-Antigene kodieren.

Beim Hund wurde wie beim Menschen eine Beziehung zwischen Krankheit und MHC gefunden (Vriesendorp et al.1973).

Katze

Untersuchungen von Pollack et al.(1983) konnten einen geringen Polymorphismus des MHC der Katze zeigen.

Symons und Bell (1985) konnten feststellen,daß auf Lymphozyten ein A-Antigen zum Ausdruck kommt.

Pferd

Bull (1983) postuliert,daß es sich beim ELA (Equines Lymphozyten Antigen System) um das MHC des Pferdes handelt.Die ELA-Antigene werden kodominant und autosomal vererbt und gehören

zu einem komplexen System multipler Allele (Schmid und Cwik 1976).

Lazary et al.(1975) haben Klasse I- und Klasse II-Antigene festgestellt, die genetisch vom selben Chromosom gesteuert werden (Lazary et al.1980).

Das ELA zeigte auffallend mehr mögliche Klasse II-Antigene als das MHC anderer Tiere (Vaiman 1986).

lazary et al.(1975) konnten eine Beziehung zwischen ELA und einer besonderen Disposition gegenüber gewissen Krankheiten feststellen.

Rind

Amorena und Stone (1978) konnten 11 Lymphozytenantigene beschreiben, die durch kodominante Allele am BoLA-A Locus kontrolliert werden. Dieser Locus kodiert das MHC beim Rind. Die genetische Kontrolle erfolgt durch Allele an einem einzelnen Locus (Oliver et al.1981).

Zwei verschiedene MHC-Produkte sind bekannt : Klasse I- und Klasse II-Antigene. Die biochemische Charakterisierung dieser Klassen stimmt mit derjenigen überein, die bei den entsprechenden Gegenstücken bei Mensch und Maus gefunden wurde (Hoang-Xuan et al.1982a,b).

Devilee et al. (1984) haben nach Untersuchungen auf DNS-Ebene festgestellt, daß zwischen dem MHC des Menschen, des Hundes, der Katze, des Schafes und der Ziege eine bemerkenswerte Homologie besteht.

Ein Zusammenhang zwischen BoLA und der Resistenz und/oder Empfänglichkeit von Krankheiten wurde beobachtet. Vaiman (1986) stellte fest, daß BoLA-Allele die Empfänglichkeit gegenüber Mastitis und Leukämie (Lewin et al. 1986) beeinflussen.

Schaf

Millot (1972) stellte fest, daß der MHC des Schafes (OLA) drei eng gekoppelte Loci mit multiplen Allelen enthält (OLA-A, OLA-B und OLA-C), die einem autosomalen, kodominanten Erbgang folgen (Schmid et al. 1975).

Millot (1978) konnte den Locus OL-X, der auf dem selben Chromosom wie OLA-A, von diesem jedoch weit entfernt liegt, definieren. Er konnte außerdem den Locus OL-Z identifizieren der von OLA-A und von OLA-B unabhängig ist.

Einen Zusammenhang zwischen OLA und der Resistenz und/oder Empfänglichkeit gegenüber Krankheiten konnte für Scrapie nachgewiesen werden (Millot et al. 1985).

Ziege

Van Dam et al. (1976) beschrieben das GLA-System als Haupt-histokompatibilitätssystem der Ziege.

Van Dam et al. (1981) stellten die Existenz von zwei eng gekoppelten Loci fest die sich auf demselben Chromosom befinden.

Es konnte ein Zusammenhang zwischen Ir-Genen und GLA gefun-

den werden. Das GLA-System konnte analog zu dem der Maus in drei Klassen eingeteilt werden: Klasse I, II und III (van Dam et al. 1981).

Huhn

Als Haupthistokompatibilitätssystem des Huhnes konnte der B-Blutgruppenlocus erkannt werden (Ivanýi 1970).

Der B-Komplex besteht aus drei eng gekoppelten Regionen (Halá' et al. 1976; Pink et al. 1977) : B-F, B-L und B-G. Zwei von diesen Regionen zeigen eine gewisse Homologie mit Elementen des Säuger MHC.

B-F-Antigene wurden auf fast allen somatischen Zellen, auf peripheren Blutlymphozyten und auf Erythrozyten gefunden. Sie lassen eine Homologie mit den Klasse I-Antigenen bei Mensch und Maus erkennen (Halá' et al. 1976; Vitetta et al. 1977).

B-L-Antigene sind auf der Mehrzahl der Bursa-abhängigen peripheren Blutzellen und auf aktivierten T-Zellen nachweisbar und entsprechen den Klasse II-Antigenen der Säugetiere (Pink et al. 1977).

Das B-G-Antigen oder Klasse IV-Antigen wurde nur auf Erythrozyten und ihren Vorstufen beim Huhn gefunden (Halá' et al. 1976; Pink et al. 1977).

Günther et al. (1974) konnten zeigen, daß die Ir-Gene im B-Komplex lokalisiert sind.

Einen Einfluß des B-Komplexes auf die Empfänglichkeit gegenüber Krankheiten konnten Pazderka et al. (1975) für die

Mareksche Krankheit nachweisen.

Vitetta et al. (1977) betrachten das B-System des Huhnes als Evolutionsgegenstück zum HLA- und H-2-Komplex.

2.2.Zytotoxizität

2.2.1.Zur Zytotoxizität befähigte Zellsysteme

Die Immunantwort eines Individuums setzt sich aus unterschiedlichen Phänomenen zusammen, die eine enge Verknüpfung untereinander haben. Eine dieser Möglichkeiten ist die zellvermittelte Immunität, von der in zunehmendem Maße erkannt wurde, daß sie eine wichtige Rolle in der Transplantationsimmunologie, in der Resistenz gegenüber Infektionen, in der Tumoralabwehr und bei Autoimmunprozessen spielt. Die Untersuchungen der letzten Jahre haben gezeigt, daß es sich um ein komplexes Gebiet handelt.

Verschiedene Subpopulationen der Lymphoidzellen, unter gewissen Umständen auch der myeloischen Reihe, können Zielzellen, an die sie fest genug gebunden sind, abtöten und auflösen. Folgende Effektorzellen können durch Bindung an Targetzellen zytotoxisch wirksam sein:

zytotoxische T-Zellen, "natural killer" Zellen (NK), "killer"- oder Null-Zellen (K) und Makrophagen.

2.2.1.1.Zytotoxische T-Lymphozyten

Die ersten Beweise für die Vermittlung von Zytotoxizität durch sensibilisierte T-Zellen wurden durch Untersuchungen während "graft versus host" Reaktionen (GVHR) geliefert (Cerottini et al. 1970).

Wagner et al. (1972) untersuchten mehrere Lymphoidzellpopula-

tionen auf Vorhandensein von zytotoxischen T-Lymphozyten. Sie fanden heraus, daß in der Milz der Maus sowohl die Vorläufer- als auch die Effektorzellen selbst vorhanden sind und identifizierten sie als θ (theta)-positive Lymphozyten.

Der Oberflächenphänotyp der zytotoxischen T-Lymphozyten war $Ly-1^-$, $Ly\ 2,3^+$ (Shiku et al. 1976; Ledbetter et al. 1981).

Shiku et al. (1976) stellten fest, daß der Phänotyp der zytotoxischen T-Lymphozyten, wenn sie gegen einen isogenen Tumor reagieren, auch $Ly-1^+$, $Ly\ 2,3^+$ sein kann.

Cerottini et al. (1971) bewiesen, daß eine Vorbehandlung der sensibilisierten Lymphozyten mit anti- θ Serum und Komplement die zytotoxische Wirkung aufhebt.

Zytotoxische T-Lymphozyten besaßen keine Rezeptoren für das Fc-Fragment der Immunglobuline (Kimura et al. 1977) und brauchten zur Lysis von Targetzellen kein zusätzliches Komplement (Brunner et al. 1967).

Mit verfeinerten Techniken war es möglich zu beweisen, daß die zellvermittelte Zytotoxizität ebenso schnell abläuft wie die Antikörper-vermittelte und die komplementabhängige Zytotoxizität (Cerottini und Brunner 1974).

Sensibilisierte Lymphozyten brauchen, um zytotoxisch wirken zu können, die Anwesenheit von Ca^{++} und Mg^{++} (Mauel et al. 1970). Einige Autoren haben nachgewiesen, daß es eine Reihe von Stoffen gibt, die auf die Zytotoxizität eine inhibitorische Wirkung haben, so z.B. : Cytochalasin B, EDTA und einige Drogen (Cerottini u. Brunner 1972; Henney u. Bubbers 1973; Borel 1976).

Cerottini und Brunner (1974), Bevan et al. (1976) haben bewiesen, daß der Kontakt zwischen den zytotoxischen T-Lymphozyten und den Zielzellen spezifisch ist. Diese Spezifität wird durch Oberflächenrezeptoren auf den zytotoxischen T-Lymphozyten vermittelt. Diese Rezeptoren erlauben es, die Zielzellen zu binden. Auf diesen Kontakt hin finden irreversible Änderungen der Zellwandpermeabilität statt, die die Zellysis zur Folge haben.

Das Ausmaß der Lysis ist abhängig von der Konzentration an Lymphozyten. Ein Lymphozyt kann mehr als eine Targetzelle lysieren (Berke et al. 1972). Bach et al. (1973) bewiesen, daß zytotoxische T-Lymphozyten ihre Rezeptoren selbst synthetisieren.

Henney (1977, 1980) erforschte den Mechanismus der Targetzell-lysis durch zytotoxische T-Lymphozyten und stellte fest, daß diese in drei Stufen abläuft:

a) Bindung der Effektorzelle an die Targetzelle. Dies kann nur geschehen wenn die Effektorzelle an der Targetzelle spezifische Antigene erkennt. Der Effektorzell-Targetzellkontakt ist ein notwendiger Schritt für die Targetzell-lysis und ist abhängig von der Anwesenheit von Mg^{++} (Keller 1981).

b) Ein zweiter Ca^{++} -abhängiger Schritt führt zu einer irreversiblen Schädigung der Zielzelle.

c) Es folgt die vollständige Lysis der Targetzelle, welche die Anwesenheit der zytotoxischen T-Zellen nicht mehr erfordert. Zinkernagel und Doherty (1974a) stellten in vitro fest, daß

die zytotoxischen T-Lymphozyten von virusinfizierten Mäusen virusinfizierte Targetzellen von anderen Mäusen nur dann lysierten, wenn beide Mäuselinien in der K- oder in der D-Region im H-2-System übereinstimmten. Damit hatten sie bewiesen, daß zytotoxische T-Lymphozyten (spezifisch für virusinfizierte Zellen) in der Erkennung von Targetantigenen durch Klasse I-Antigene des MHC restriktiert sind. Zytotoxische T-Zellen erkennen andere Antigene, die auf Zelloberflächen lokalisiert sind, nur im Zusammenhang mit Klasse I-Antigenen (Zinkernagel und Doherty 1979).

In fast allen Fällen ist für die Lysis durch zytotoxische T-Lymphozyten eine Targetzelle notwendig, die das entsprechende Antigen und das geeignete MHC-Produkt (ein K- oder D-Regionprodukt) trägt (Munro und Waldmann 1978).

Dieses Phänomen bezeichnet man als "MHC-restriction" (bei der Maus als H-2-restriction) (Zinkernagel und Doherty 1974a).

Dickmeiss et al. (1977) haben festgestellt, daß für zytotoxische T-Lymphozyten beim Menschen auch eine "MHC-restriction" besteht.

Es besteht kein Zweifel, daß die "MHC-restriction" immunologisch spezifisch ist. Zinkernagel (1983) diskutiert, daß dies jedoch nicht absolut ist. Er nimmt an, daß auch Kreuzreaktionen bestehen könnten.

Krensky et al. (1985) deuteten an, daß es auch zytotoxische T-Lymphozyten gibt, die nicht "MHC-restricted" sind.

Im Laufe der letzten Jahre wurden zwei sich gegenseitig ausschließende Hypothesen bezüglich des Erkennungsmechanismus von Targetzellen durch zytotoxische T-Lymphozyten in der " MHC-restriction" aufgestellt: die " dual recognition " Hypothese und die " altered self " Hypothese.

"dual recognition" Hypothese

Zinkernagel und Doherty (1974) beschrieben Gene innerhalb des MHC-Komplexes (die vielleicht in der I-Region liegen), die Produkte kodieren, die an der Erkennung von anderen somatischen Zellen durch T-Zellen beteiligt sind. Dies würde die Existenz eines "dual recognition" Systems andeuten, welches sowohl die Präsenz von Strukturen, die in physiologischen Interaktionen verwickelt sind, als auch die Präsenz eines Antigen spezifischen T-Zellrezeptors benötigt (Zinkernagel und Doherty 1974a,b; Doherty und Zinkernagel 1974).

T-Zellen haben zwei unterschiedliche, unabhängige Rezeptoren. Einer von diesen reagiert mit dem MHC-Antigen, der andere mit der antigenen Determinante der Zielzelle (Munro und Waldmann 1978). T-Zellen sind zweifach spezifisch, auf der einen Seite für die MHC-Produkte und auf der anderen für die fremden Antigene (Zinkernagel und Doherty 1979).

"altered self" Hypothese

Zinkernagel und Doherty (1974a,b); Doherty und Zinkernagel (1974) stellten fest, daß Zelloberflächenbestandteile, die in der

H-2K-oder in der H-2D-Region spezifiziert sind,in die Antigenpräsentation einbezogen sind.Die T-Zellen sind damit auf "altered self" sensibilisiert;das sind entweder modifizierte H-2 Antigene oder Strukturen,vom H-2 Komplex kodiert,die normalerweise nicht auf der Zelloberfläche vorhanden sind, oder Komplexe aus Viren und H-2 Antigenen.

Schrader et al.(1975) zeigten,daß kurze Zeit nach einer Virusinfektion einer Zelle schon virale Antigene auf der Zelloberfläche in Verbindung mit H-2K-und H-2D Genprodukten gefunden werden.

Munro und Waldmann (1978)schlagen vor,daß alle Antigene physikalisch mit den Produkten des MHC an der Oberfläche der Antigenpräsentierenden Zelle reagieren können.Die daraus resultierende Änderung im Aussehen des MHC-Produktes entspricht dann der "alterd self" Determinante, die nun ein Teil des Antigens ist.

2.2.1.2.Natural Killer Zellen

Die Beobachtung,daß Lymphoidzellen von normalen Menschen, Mäusen und Ratten,welche nicht mit Tumorzellen oder anderen Antigenen immunisiert wurden,eine signifikante zytotoxische Reaktivität gegenüber gewissen syngeneten oder allogenen Tumorzellen zeigten,führte zur Untersuchung der "natural killer" Zellen(NK)(Herberman et al.1973;Oldham et al.1973; Rosenberg et al.1974;Nunn et al.1976).

Minato et al.(1981) stellten eine Zytolyse von Tumorzellen

durch NK ohne vorherige Immunisierung fest.

NK bilden eine deutliche Subpopulation im Immunsystem (Kiessling et al.1975a;Herberman et al.1975a).

NK existieren in einem unstimulierten Individuum zu einem sehr hohen Prozentsatz (0,6-2,4% aller Lymphozyten)(Roder und Kiessling 1978).

Anfänglich ging man davon aus,daß NK nicht zu den T-Zellen gehörten,da keine T-Zellmarker an ihnen gefunden werden konnten und sie in Nacktmäusen gehäuft auftraten (Herberman et al.1975b).Heute weiß man,daß es sich um kleine und mittlere Lymphozyten handelt (Kiessling 1976),die Rezeptoren für das Fc-Fragment der Immunglobuline besitzen (Herberman et al. 1977;Oehler et al.1978).Ihre Aktivität kann durch Gaben von anti-Thy-1 und Komplement aufgehoben werden.Sie gehören der T-Zellreihe an (Herberman et al.1978;Habu und Okamura 1982). NK sind nicht adhärent an Oberflächen aus Plastik oder Nylon, sind nicht zur Phagozytose fähig und teilen einige Marker auf ihrer Oberfläche mit den T-Lymphozyten (Engler und Kirchner 1983).

Antikörper sind für die Lysis nicht notwendig,jedoch können Serumfaktoren einschließlich Immunglobuline eine beachtliche Einwirkung auf die NK vermittelte Zellysis haben (Leibold et al.1980).

NK haben eine weite Reaktionsbreite,sie wirken nicht nur gegen Zellen der eigenen Spezies.NK von Mäusen,Meerschweinchen und Ratten waren auch gegen humane Zelllinien aktiv.

NK vermögen xenogene, allogene aber auch syngene und sogar autologe Zellen zu lysieren. Die Lysis ist nicht auf maligne Zellen beschränkt, sondern auch virusinfizierte sowie verschiedene unveränderte Zellen stellen Zielzellen dar (Engler und Kirchner 1983).

Herberman et al. (1975a) und Kiessling (1975a) haben bei der Maus festgestellt, daß bei der Geburt keine NK vorhanden sind, und diese erst in einem Alter von 21 Tagen auftauchen, aber nach zwei Monaten wieder verschwinden (Haller et al. 1977; Pan et al. 1986).

Man hat NK in den meisten lymphoiden Organen gefunden, die höchste Aktivität hat man in der Milz, in den Lymphknoten und im peripheren Blut festgestellt. Eine niedrige Aktivität dagegen findet man im Knochenmark und in der Peritonealhöhle (Herberman et al. 1975a; Kiessling 1975b).

Die lytische Aktivität der NK zeigt eine auffällige Abhängigkeit vom Genotyp der Donormaus (Petrány et al. 1975).

Gidlund et al. (1978) haben festgestellt, daß Interferon und Interferoninducer die Aktivität der NK merklich steigern.

Henney et al. (1981), Pan et al. (1986) haben nachgewiesen, daß Interleukin-2 die NK-Aktivität verstärkt.

Herberman et al. (1975b) haben festgestellt, daß in tumorös erkrankten Mäusen die Aktivität der NK sehr gedrückt war, während geringe Tumornokula die NK-Aktivität eher stimulierten.

2.2.1.3.Makrophagen

Makrophagen stammen aus dem Knochenmark. Ihre Vorstufen im Knochenmark werden als Promonozyten bezeichnet. Diese reifen zu Monozyten heran. Als solche kommen sie in der Körperflüssigkeit in Umlauf, passieren ins Gewebe und werden zu Makrophagen. Die meisten Makrophagen befinden sich in der Leber (Kupffersche Sternzellen) und im Peritoneum (van Furth et al. 1973).

Makrophagen spielen eine zentrale Rolle im Abwehrgeschehen: auf der einen Seite sind sie antigenpräsentierende Zellen für die Antikörperbildung der B-Lymphozyten und auf der anderen Seite sind sie Effektorzellen der zellvermittelten Zytotoxizität.

Den Otter et al. (1977) unterschieden mehrere Arten zytotoxischer Makrophagen:

1.) immune Makrophagen: Peritoneummakrophagen von immunisierten Mäusen, die Tumorzellen töten können.

2.) "armed macrophages": von nicht immunisierten Mäusen, sie werden zytotoxisch durch einen Faktor, der von immunen Lymphozyten nach Kontakt mit den Targetzellen ausgeschieden wird. Dieser Faktor wird SMAF (specific macrophage arming factor) genannt (Evans et al. 1972) und ist thymusabhängig (Evans und Alexander 1971, 1972 a, b). Diese Makrophagen sollen das Wachstum der Targetzellen allerdings nur hemmen, sie sollen keine Lysis verursachen.

3.) "activated macrophages", die zwischen verschiedenen Targetzellen nicht unterscheiden und unspezifisch wirken. Die Aktivierung kann auf mehrere Arten vor sich gehen: z.B. durch bakterielle Produkte (Keller 1974), Adjuvantien (Bruley-Rosset et al. 1976), BCG (Nathan 1976) und chronische intrazelluläre Infektionen mit Parasiten (Hibbs et al. 1974).

Den Otter et al. (1977) zeigte, daß zytotoxische Makrophagen entweder zytotoxisch oder zytostatisch wirken.

Keller (1977) berichtete, daß Makrophagen während der Kooperation mit immunen Lymphozyten oder durch die Interaktion mit Produkten von T-Zellen (SMAF) oder B-Zellen (spezifische Antikörper) (Evans und Alexander 1976) die Fähigkeit annehmen können, spezifisch gegen die entsprechende Targetzelle gerichtete Zytotoxizität zu entwickeln. Solche Interaktionen zwischen "armed macrophages" und spezifischen Targetzellen bringt gleichzeitig die Aktivierung von Makrophagen mit sich. Dies ermöglicht diesen "activated macrophages" unspezifisch eine große Anzahl von Targetzellen zu töten.

Morphologische Beobachtungen zwischen der Interaktion von "activated macrophages" und Tumorzellen zeigten, daß die Zielzellen Aggregate mit den Effektorzellen bilden, die nahelegen, daß ein enger Zell zu Zell Kontakt eine sehr wichtige Bedingung für das Abtöten der Zielzelle darstellt (Holtermann et al. 1973).

Die mögliche Rolle von Proteasen bei der Zerstörung der Targetzellmembran beschrieben Hibbs et al. (1977).

Currie (1978) berichtete, daß die Aktivierung von Makrophagen durch Zymosan oder LPS die Produktion und die Freisetzung von Arginase induziert und die zytotoxische Aktivität von Makrophagen und dem sie umgebenden Medium gegenüber der Zielzelle eine Konsequenz des Argininentzuges darstellt.

Matthews et al. (1981) stellten fest, daß Makrophagen bei der Tumorzerstörung mit Antikörpern kooperieren. Die wirkungsvollsten dieser Antikörper waren dabei vom IgG2a Isotyp.

2.2.1.4. Null- oder Killer Zellen

Bei den Null- oder Killerzellen (K-Zellen) für die Antikörpervermittelte zelluläre Zytotoxizität (ADCC) handelt es sich um eine Subpopulation kleiner Lymphozyten, die weder Charakteristiken der B- noch der T-Zellen tragen (Koren et al. 1978; Kim et al. 1980).

Perlmann et al. (1972) fanden lymphoretikuläre Zellen mit Fc-Rezeptoren, die ein deutliches zytotoxisches Potential besitzen, die K-Zellen. Diese wurden durch Bindung an IgG oder an Immunkomplexe zytotoxisch.

Perlmann (1982) berichtete, daß die Erkennung der Targetzellen in der ADCC über IgG vermittelt wird.

Voll differenzierte K-Zellen haben K-Antigene und Fc-Rezeptoren auf ihrer Zellmembran (Kim et al. 1982).

Koren et al. (1978) und Kim et al. (1980) zeigten, daß K-Zellen nicht adhären und nicht phagozytieren können. Die höchste Anzahl befindet sich in der Milz, im Knochenmark und im

peripheren Blut.

Ihre Aktivität ist durch Interferon und Interferoninducer nicht stimulierbar (Chung et al.1982).

K-Zellen für die ADCC existieren schon vor der Geburt.Untersuchungen an keimfrei gezogenen Ferkeln ergaben,daß sie unabhängig von mikrobiellen-und Umwelteinflüssen vorhanden sind, und ohne vorherige Immunisierung zytotoxisch wirken (Kim et al.1982).

2.2.2.Tests zum Nachweis zytotoxischer Aktivität

Es wurde nachgewiesen,daß Lymphoidzellen von immunen Tieren fähig sind,Zielzellen in vitro anzugreifen und abzutöten.Man hat versucht die Zytotoxizität dieser Zellen zu messen und eine Reihe von Untersuchungsmethoden ausgebaut.Tests,welche die zytotoxische Aktivität von Lymphoidzellen analysieren, wurden von einigen Autoren beschrieben:

In einer Reihe solcher Studien wurde das Schicksal der Zielzellen unter dem Mikroskop beobachtet und das Ergebnis durch eine Zellzählung ausgewertet (Wilson 1965).Andere Autoren berichteten über eine Nachweismethode der zytotoxischen Aktivität durch "antibody plaque"Formation (Friedman 1965),durch Klonierungsversuche (Brunner et al.1966) und durch die Freisetzung von Radioaktivität nach einer radioaktiven Markierung der Zielzellen (Vainio et al.1964).

Brunner et al.(1968) haben ein einfach durchführbares und höchst empfindliches in vitro Testverfahren für zellvermit-

telte Zytotoxizität entwickelt. Dieses Verfahren basiert auf der Lysis der Zielzellen durch sensibilisierte Lymphozyten. Die Lysis der Lymphozyten wird anhand der Freisetzung von Chrom⁵¹ aus vorher markierten Zielzellen gemessen.

Cerottini und Brunner (1971) berichteten, daß mit dem Chrom⁵¹-Freisetzungstest Effektorzellen, die an der zellvermittelten Immunität beteiligt sind und radioaktiv markierte Zielzellen lysieren, nachgewiesen werden können. Die zytotoxische Aktivität konnte in weniger als einer Stunde beurteilt werden.

Wagner et al. (1972) untersuchten die Immunantwort von Lymphoidzellen von CBA Mäusen (H-2K), welche in vitro mit Mitomycin-behandelten Balb/c (H-2D) Milzzellen immunisiert wurden. Die Immunantwort wurde gemessen mit Hilfe der Lysis von Chrom⁵¹ markierten P-815 Mastocytomzellen (H-2d).

Mehrere Autoren (Henney 1971, Lundak 1973, Plaut et al. 1973) versuchten, die zytotoxische Aktivität von sensibilisierten Milzlymphozyten gegenüber Chrom⁵¹ markierten Zellen zu untersuchen.

Henney (1971), Lundak (1973) untersuchten den quantitativen Aspekt der zellvermittelten Immunantwort spezifisch sensibilisierter Milzzellen von C57BL Mäusen gegenüber Mäuse DBA/2 Mastocytomzellen.

Buschmann und Henrich (1979) stellten fest, daß D-Alanin in der Lage war, die Chrom⁵¹ Freisetzung aus markierten P-815 Mastocytomzellen sowohl in Gegenwart von nicht sensibili-

sierten als auch in Gegenwart von spezifisch sensibilisierten Milzzellen zu stimulieren.

Plaut et al.(1973) beschrieben die inhibitorische Wirkung von Histamin auf ein zytolytisches Testsystem mit immunisierten C57BL/6-Effektorzellen und Chrom⁵¹ markierten DBA/2 Mastocytomzellen.

Bloom et al.(1973) stellten fest,daß die zellvermittelte Immunantwort der Effektorzellen auf einer Änderung der Permeabilität der Targetzellmembran basiert und messen die direkte Lysis mit Hilfe eines radioaktiven-Isotopen-Freisetzungstests (meistens Chrom⁵¹).

Alter et al.(1973) zeigten,daß die Zellen die in der Lymphozytenmischkultur gegen allogene MHC-Antigene aktiviert wurden,Chrom⁵¹ markierte Ziellymphozyten abtöten können.

Thorn et al.(1974) beschrieben einen vereinfachten Chrom⁵¹-Freisetzungstest für zytotoxische Zellaktivität unter Verwendung von Mikrotiterplatten.Dieser Test war gegenüber Schwankungen im Inkubationsmedium,im Serum,im Puffer und in der Gefäßform unempfindlich.

Leibold und Bridge (1979) beschrieben einen Zytotoxizitätstest,bei dem die Targetzellen mit Se⁷⁵ markiert worden waren.

Leibold et al.(1980) beschrieben einen Mikrozytotoxizitätstest,bei dem Zellkulturlinien unterschiedlicher Spezies als Targetzellen für die Markierung mit Chrom⁵¹ und Se⁷⁵ dienten. Sie konnten damit eine beachtliche spontane zellvermittelte Zytotoxizität durch periphere Blutlymphozyten bei einer

Reihe gesunder Tiere feststellen.

Einige Autoren konnten die Aktivität von "natural killer" Zellen mit Hilfe des Chrom⁵¹-Freisetzungstestes feststellen.

Kiessling (1976) beschrieb nicht immune Lymphozyten, die bestimmte syngene, semisyngene und allogene Lymphomazellen im Chrom⁵¹-Freisetzungstest abtöteten und bei denen die in vitro Zytolyse vom Genotyp abhängig war.

Haller (1979) beschreibt Lymphoidzellen von nicht immunen Donoren, die spezifisch verschiedene Arten von tumorös veränderten oder von normalen Zielzellen in vitro abtöteten.

2.3. Selektionsversuche auf immunologische Parameter

Schon ziemlich lange war bekannt, daß verschiedene Tiere gegenüber unterschiedlichen Krankheiten eine erhöhte Widerstandsfähigkeit haben. Vor allem bei der Laboratoriumsmaus wurden genetisch bedingte Unterschiede in der Resistenz gegenüber einigen Infektionen gefunden: *Bacillus piliformis*, *Salmonella typhimurium*, *Salmonella enteritidis*, Louping Ill virus, St. Louis Encephalitis, Pseudorabies, Gelbfieber, Friends Leukämie, Pocken, Hepatitis, Influenza und MKS (Hetzner 1927; Webster 1937; Schütze und Mitarbeiter 1936; Franker und Quilligan 1966; Pritchett 1925, Gowen und Schott 1933; Gowen 1961; Bang und Warwick 1960; Lübke 1959). Die für diese Resistenzen verantwortlichen Mechanismen blieben jedoch unbekannt.

Biozzi et al. (1979b) begannen gezielt das Verhalten einzelner immunologischer Parameter im Selektionsversuch zu untersuchen. In fünf verschiedenen Selektionsversuchen züchteten sie "high and low responder lines" auf Antikörperbildungsvermögen gegenüber verschiedenen Antigenen. Die hierbei verwendeten Antigene waren: Schaferythrozyten, Taubenerythrozyten, Geißel- und Zellantigene von Salmonellen, Rinderserumalbumin und Kaninchengammaglobulin. Nach 7-16 Generationen hatten sie das Selektionsplateau erreicht und die Tiere der hohen und der niedrigen Linie waren an dem für das selektierte Antigen zuständigen Locus homozygot. Die Gengruppen, die beim Selektionsversuch angehäuft wurden, waren hauptsächlich diejenigen,

die die Aktivität von immunkompetenten Zellen(Makrophagen, Lymphozyten)steuern.

Durch selektive Zucht können auf der einen Seite Tierlinien mit hoher Fähigkeit zur Antikörperbildung und auf der anderen Seite Tierlinien mit niedriger Fähigkeit zur Antikörperbildung erhalten werden (Kim und Siskind 1977).

Biozzi et al.(1974) bewiesen die unterschiedlichen Abwehrfähigkeiten von Lymphozyten der "high and low responder" Linien.Die Tatsache,daß die Immunantwort gegenüber thymusunabhängigen Antigenen wie Pneumococcus S III in der hohen Linie stärker ist als in der niedrigen Linie,läßt darauf schließen,daß die genetische Kontrolle auch B-Lymphozyten betrifft(Howard et al.1972).Die Fähigkeit der Makrophagen zur Phagozytose wurde durch die Selektion nicht verändert,sie ist in der hohen Linie und in der niedrigen Linie fast gleich. Nur die Persistenz der Antigene in den Makrophagen ändert sich insofern,als das Antigen 4 Tage nach der Injektion nicht mehr in den Makrophagen der Tiere der niedrigen Linie zu finden war,jedoch zwei Wochen in den Makrophagen der Tiere der hohen Linien persistierte (Biozzi et al.1974).Mouton et al.(1976) und Wiener und Bandieri (1974) konnten diese Resultate bestätigen.Howard et al.(1974)konnten beweisen,daß dies durch eine Änderung im Enzymmuster der Makrophagen bedingt war.

Alle diese Beobachtungen demonstrieren,daß die metabolische Aktivität der Makrophagen ein wichtiger physiologischer Para-

meter in der Regulierung der Immunantwort mit Antikörpern darstellt (Ishizaka et al.1978).

Die langsame Abtötung des Antigens in der hohen Linie bedingt eine lange Stimulierung der Lymphozyten und damit eine hohe Antikörperproduktion. Bei der niedrigen Linie ist dies umgekehrt. Diese umgekehrte Beziehung zwischen Makrophagen und Antikörperbildung ist sehr wichtig, um die Mechanismen der Infektionsimmunität zu verstehen.

Die Gengruppen die in den beiden Linien durch die Selektion angehäuft wurden, regulieren die Synthese aller Immunglobulin-klassen (Biozzi et al.1970) einschließlich IgA (André et al. 1977) und der Reagine (Prouvost-Danon et al.1977). Es wurde berichtet, daß T-Zellvermittelte Reaktionen wie GVHR (Byfield und Howard 1972), skin delayed hypersensitivity (Mouton et al.1974) und die in vitro Antwort der T-Lymphozyten auf Phytohämagglutinin (Liacopoulos-Briot et al.1974) dieselbe Intensität in der hohen und in der niedrigen Linie haben. Biozzi et al.(1979b) schlossen daraus, daß die Selektion die Antikörper beeinflusst hatte ohne dabei die zellvermittelte Immunität zu beeinflussen. Abgesehen von den Immunisierungsversuchen von Howard et al.(1974) mit Dextran und Levan, welche in der hohen Linie eine ähnliche Immunantwort brachten wie in der niedrigen Linie, konnte mit einer Reihe multiterminanter Immunogene ein Unterschied in der Immunantwort zwischen der hohen und der niedrigen Linie gefunden werden. Solche Versuche wurden gemacht mit Hämozyanin (Unanue et

al.1974;Heumann und Stiffel 1978),mit Hühneralbumin (Prouvost-Danon et al.1971),mit Haptenen wie DNP (Kleinschmidt 1983) und TNP (Doria et al.1978);mit Pikrinchlorid,das auf die Haut aufgetragen wurde (Mouton et al.1974),ferner mit bakteriellen Polysacchariden (Howard et al.1972),mit Histokompatibilitäts-und mit Tumorantigenen (Iliacopoulos-Briot et al.1972),mit Viren (Howard et al.1974);mit Bakterien,und zwar mit Geißel-und Zellantigenen von Salmonellen (Sant'Anna et al.1979),mit *Yersinia pestis* (Dodin et al.1972),mit Parasiten, z.B.*Plasmodium berghei* (Biozzi et al.1978),mit *Trypanosoma cruzi* (Kierszenbaum und Howard 1976),mit *Schistosoma donovani* (Blum und Cioli 1978) und mit *Trichinella spiralis* (Perrudet-Badoux et al.1978).

Biozzi et al.(1971) stellten einen Unterschied zwischen der hohen und der niedrigen Linie im Auftreten von Benzpyren induzierten Tumoren fest.Covelli et al.(1978) studierten das Auftreten von spontanen Tumoren in der hohen Linie und in der niedrigen Linie.

Bei Infektionsversuchen mit Tollwutvirus (Nilsson et al.1979) waren Mäuse der hohen Linie denen der niedrigen Linie in der Abwehr gegen diese Erreger überlegen.

Buschmann und Meyer(1981) zeigten in einem Selektionsversuch auf Phagozytosevermögen bei Mäusen,daß dieses Merkmal genetisch determiniert ist und einer polygenen Steuerung unterliegt.Als Selektionskriterium diente die Ausscheidungsrate kolloidaler Tusche aus dem Blut.

3.Material und Methode

3.1.Versuchsaufbau

3.1.1.Versuchstiere

Bei den Versuchstieren handelte es sich um Mäuse aus dem Versuchstierlabor am Lehr-und Versuchsgut der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München in Oberschleißheim.

Der Selektionsversuch wurde mit Albinomäusen der laboreigenen Aufzuchtpopulation POP durchgeführt.Diese Zucht wurde 1958 mit Mäusen der Randomzuchtstämme II (später NMRI) und III der Bundesforschungsanstalt für Viruskrankheiten der Tiere in Tübingen gegründet.

In den Vorversuchen zum eigentlichen Selektionsversuch wurden außerdem Inzuchtmäuse (CBA/J F > 150 + 48 und laboreigener Z/a.Stamm,F 93) verwendet.

3.1.2.Umwelt

Die Tiere wurden unter möglichst gleichbleibenden Bedingungen im Tierlabor des Institutes für Medizinische Mikrobiologie, Infektions-und Seuchenmedizin gehalten.In diesem Labor erfolgten die Paarungen,die Geburten,die Aufzucht und die Haltung der Versuchsmäuse.

Während der Versuchsdauer waren die Tiere frei von Ektoparasiten.Kranke Tiere wurden nicht beobachtet.

Die Tiere wurden täglich mindestens einmal, an Operationstagen mehrmals kontrolliert.

3.1.3. Versuchsdurchführung

Dem Zwei-Linien-Selektionsversuch ging eine Vorversuchsphase voraus aus der die Elterngeneration der ersten Hauptversuchsgeneration hervorging.

Die Tierhaltung und die Zucht der Versuchstiere erfolgten nach folgendem Schema:

- Absetzen der Jungtiere im Alter von ca. 21 Tagen
- Trennung der Jungtiere nach Geschlecht im Alter von 28-35 Tagen

Pro Käfig wurden 1-6 Tiere aus einem Wurf gehalten. Zur Unterscheidung wurden die Tiere individuell mit Pikrinsäure markiert. Die markierten und nummerierten Jungtiere durchliefen ein einheitliches Immunisierungs- und Operationsschema.

Nach den Ergebnissen des *in vitro* Testes wurde der Zuchtplan für die nächste Generation aufgestellt. Die Selektion wurde nach dem CTL-Index vorgenommen.

Zur Selektion wurden für die hohe Linie und die niedrige Linie jeweils der individuelle durchschnittliche CTL-Index aus mehreren Testansätzen berechnet.

Bei der hohen Linie kamen nur Mäuse zur Zucht, deren CTL-Wert über dem Durchschnitt lag, bei der niedrigen Linie nur Mäuse, deren Wert unter dem des Durchschnittes lag.

Bei der Aufstellung des Zuchtplanes wurde darauf geachtet,

keine verwandten Mäuse miteinander zu paaren.

Es wurden alle Mäuse, die selektiert wurden, zur Zucht verwendet. Bei den Züchtungen handelte es sich zum Teil um polygame Zucht.

3.1.3.1. Zeitplan

Durch den 10-tägigen Abstand zwischen Immunisierung der Mäuse und Milzexstirpation ergab sich folgender Zeitplan:

-Die Immunisierung fand jeweils am Montag und am Freitag zwischen 10⁰⁰ und 11⁰⁰ Uhr statt

-Die Milzexstirpation und der dazugehörige in vitro Test fanden 10 Tage nach der jeweiligen Immunisierung statt. Dies war Montags oder Donnerstags, wobei die Milzexstirpation zwischen 7⁰⁰ und 9⁰⁰ Uhr stattfand.

Durch die 10-tägige Wartezeit zwischen Immunisierung und Operation ergab sich der folgende Zeitplan:

21.08.85 - 02.09.85	Geburt der F 3
ab 28.09.85	Absetzen, Aufzucht, Trennung nach Geschlecht und Markierung der F 3
07.10.85 - 18.11.85	Immunisierungs- und Operations- termine F 3
25.11.85 - 10.01.86	Paarung der F 3
15.12.85 - 30.01.86	Geburt der F 4
ab 10.01.86	Absetzen, Aufzucht, Trennung nach Geschlecht und Markierung der F 4
03.02.86 - 24.03.86	Immunisierungs- und Operations- termine F 4

10.04.86 - 06.05.86	Paarung der F 4
29.04.86 - 25.05.86	Geburt der F 5
ab 27.05.86	Absetzen, Aufzucht, Trennung nach Geschlecht und Markierung der F 5
20.06.86 - 11.08.86	Immunisierungs- und Operations- termine F 5
ab 14.08.86	Paarung der F 5

3.1.3.2. Methode

- Immunisierung der markierten Mäuse mit P-815-Mastocytozyten
- 10 Tage nach der Immunisierung wurde bei den Mäusen eine Milzexstirpation vorgenommen
- Mit den operativ gewonnenen Milzen fand der in vitro Test und die Bestimmung des CTL-Wertes anhand des Cr⁵¹-Freisetzungstestes statt

3.1.3.3. Tumorzellen

Zur Immunisierung der Testmäuse wurden P-815 Zellen verwendet. Bei den P-815 Zellen handelt es sich um Mastocytozyten von DBA/2 Mäusen (TIB-64 der American Type Culture Collection). Die Zellen wurden in Zellkulturflaschen durch regelmäßiges Wechseln des Nährmediums (bestehend aus MEM und 10% FKS) kultiviert.

Die P-815 wuchsen bei 37°C + 5% CO₂ im Brutschrank. Nach Beendigung einer Testgeneration wurden die P-815 Zellen eingefroren und im flüssigen Stickstoff aufbewahrt.

3.1.3.4. Immunisierung der Testtiere

Die Mäuse wurden mit 2×10^7 P-815 Zellen intraperitoneal immunisiert.

Herstellung der Zellsuspension zur Immunisierung:

-Die P-815 Zellen wurden durch Klopfen vom Boden der Zellkulturflaschen gelöst und im Medium in Suspension gebracht. Der Inhalt der Zellkulturflaschen wurde in Zentrifugenröhrchen umgegossen und dann 5 Minuten bei 1500 U/min. zentrifugiert.

-Nach dem Zentrifugieren wurde der Überstand aus den Röhrchen abgegossen. Das am Boden der Röhrchen befindliche Zellpellet wurde in physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen, in einem Röhrchen gesammelt und gut resuspendiert.

-Die so gewonnenen Zellen wurden 5 Minuten bei 1500 U/min. zentrifugiert.

-Der Überstand wurde abpipettiert und das am Boden befindliche Pellet wurde in 5 ml physiologischer Kochsalzlösung aufgenommen und gut resuspendiert.

-Um die Zelldichte festzustellen und um die Zellen auf die gewünschte Zellzahl einzustellen, wurde eine Vitalfärbung mit Trypanblau angefertigt. Die Zellen wurden anschließend in einer Thoma-Zählkammer ausgezählt.

-Die gewünschte Zellzahl, die zur Immunisierung der Mäuse verwendet wurde, war 2×10^6 Zellen pro Maus. Die Zellzahl wurde mit physiologischer Kochsalzlösung eingestellt. Es wurde immer darauf geachtet, daß die Injektionsmenge 0,5 ml betrug.

3.1.3.5.Operation

Zur Milzexstirpation wurden mehrere Mäuse gleichzeitig in Narkose gelegt.Die Narkose erfolgte mit handelsüblichem Hypnodil,50:50 verdünnt mit Aqua dest..

Für die Narkose eines Weibchens benötigte man 0,06-0,08 ml des verdünnten Hypnodils,für ein Männchen 0,07-0,09 ml.Bei Vorliegen eines Ascites wurden 0,02 ml mehr gebraucht.

Nach der intraperitonealen Verabreichung des Narkotikums fielen die Mäuse in ein kurzes Exitationsstadium und dann in eine ca.1,5 Stunden anhaltende Narkose.

Die Tiere wurden zur Operationsvorbereitung in der linken Flanke rasiert ,die Operationsstelle wurde mit Alkohol desinfiziert.

Operationsvorgang:

-Die Haut wurde kurz hinter dem Rippenbogen mit einem parallel zum Rippenbogen laufenden Scherenschlag durchtrennt.

-Dann wurde mit einem erneuten Scherenschlag die Bauchhöhle eröffnet.Nach Eröffnung der Bauchhöhle war dann oft die Milz schon deutlich zu sehen.Nur bei starker Ascitesbildung war die Sicht in die Bauchhöhle verdeckt.

-Die Milz wurde mit Hilfe einer anatomischen Pinzette aus der Bauchhöhle vorgelagert .Mit einer Arterienklemme wurde der gesamte Band-und Gefäßapparat der Milz abgeklemmt.

-Unterhalb der Arterienklemme wurde mit 4/0 Plain Catgut eine Massenligatur angelegt.Die Milz wurde abgetrennt und sofort in eine Schale mit physiologischer Kochsalzlösung

gelegt.

-Die Arterienklemme wurde abgenommen und nach antibiotischer Versorgung der Bauchhöhle wurde diese mit einer liegenden U-Naht mit 4/0 Plain Catgut verschlossen. Die Haut wurde mit einer liegenden U-Naht mit 3/0 synthetischem Material (Synthofil) verschlossen.

3.1.3.6. Der CTL-Test

Die durch Exstirpation gewonnenen Milzen wurden auf einem Metallgitter (Maschenweite 0,5 mm) zerrieben und durch doppelt gelegte sterile Gaze in ein Zentrifugenröhrchen filtriert.

Das Filtrat wurde 5 Minuten bei 1500 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde abgegossen und das Röhrchen mit 20 ml Medium (MEM) aufgefüllt. Das am Boden befindliche Pellet wurde resuspendiert.

Das Röhrchen wurde erneut zentrifugiert bei 1500 U/min.

Dieser Waschvorgang wurde noch einmal wiederholt.

Das Röhrchen wurde dann mit 10 ml MEM aufgefüllt und mindestens 10 Minuten lang stehen gelassen, damit die schweren Milzbestandteile nach unten sinken können und die leichteren Lymphozyten in Suspension bleiben. Nach dieser Zeit wurde der Überstand vorsichtig abpipettiert und in ein neues Röhrchen gegeben.

Die so gewonnenen Lymphozyten wurden 5 Minuten bei 1500 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert. Das Pellet

der Lymphozyten wurde in 3 ml MEM + 10% FKS aufgenommen und gut resuspendiert.

Von jedem Röhrchen werden 40µl entnommen und in einem Zellszählgerät (Blood cell counter HC 222 Fa.Clinicon Mannheim) wurde die Zellzahl bestimmt.

Anschließend wurde jede Zellsuspension mit MEM + 10% FKS auf eine Zellkonzentration von 10×10^6 Zellen pro ml eingestellt. Davon wurden drei Verdünnungen mit MEM + 10% FKS hergestellt, und zwar 1:200; 1:150 und 1:100.

Der weitere Versuch verlief dann in dreifacher Ausführung, d.h. von jeder Verdünnungsstufe wurden drei Proben parallel angesetzt.

Von den drei Verdünnungen (1:200, 1:150, 1:100) wurden jeweils 100µl in eine Mikrotiterplatte pipettiert.

Von den Cr^{51} markierten P-815 Zellen kommen jeweils 100µl dazu.

Die Mikrotiterplatten enthalten außerdem folgende Kontrollen: Kontrolle 1 zur Messung des spontanen Release, enthält jeweils 100µl MEM +10% FKS und radioaktiv markierte P-815 .So wurde die freigesetzte Menge an Radioaktivität ohne Anwesenheit von Effektorzellen bestimmt.

Kontrolle 2 zur Messung des maximalen Release, enthält jeweils 100µl 5% Triton und radioaktiv markierte P-815. So wurde die freigesetzte Menge an Radioaktivität bei totaler Zytolyse gemessen.

Die Mikrotiterplatten wurden in den Brutschrank gestellt und

während vier Stunden bei 37°C + 5% CO₂ inkubiert.

Nach vier Stunden wurde der Überstand geerntet, d.h. es wurden von jeder Probe 100 µl in ein Röhrchen pipettiert und die Aktivität des darin befindlichen, aus den markierten Zellen freigesetzten Chrms wurde in einem Gamma-Counter bestimmt.

Pro Verdünnung lagen also sechs parallele Meßwerte vor, die gemittelt wurden ($\bar{x}$).

Die Berechnung des Specific Release erfolgt für jede Verdünnung nach folgender Formel:

$$\text{Specific Release \%} = \frac{(\bar{x}) - \text{Spontan Release}}{\text{Maximal Release} - \text{Spontan Release}} \times 100$$

Der Specific Release der drei Verdünnungen wurde addiert und gemittelt. Dieser Mittelwert gibt den CTL-Index an, der als Kriterium für die Selektion diene.

3.1.3.7. Markierung der Targetzellen mit Cr^{51}

Die P-815 Zellen wurden vom Boden der Zellkulturflaschen durch Klopfen entfernt und in ein Zentrifugenröhrchen gegeben.

Sie wurden dann 5 Minuten bei 1500 U/min. zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert und das Zellpellet wurde in genau 1 ml MEM + 5% FKS aufgenommen und gut resuspendiert. Diese Zellsuspension wurde anhand einer Vitalfärbung mit Trypanblau gezählt und die Zellmenge auf 2×10^6 Zellen pro ml mit MEM + 5% FKS eingestellt.

Die 2×10^6 Zellen wurden in 200 μl MEM + 5% FKS aufgenommen und gut resuspendiert und dann mit radioaktivem $\text{Na}_2\text{Cr}^{51}\text{O}_4$ versetzt (Aktivität = 1 mCi/ml; spez. Aktivität = 250-500 mCi/mg Chrom). Die mit Chrom versetzten Zellen kamen während 45-50 Minuten in den Brutschrank bei 37°C + 5% CO_2 .

Nach dieser Bebrütungszeit wurden die Zellen dreimal gewaschen, um das überflüssige Chrom zu entfernen.

Der Waschvorgang lief folgendermaßen ab:

Das Röhrchen mit den markierten Zellen kam aus dem Brutschrank. Es wurden vier ml MEM + 10% FKS zu den Zellen pipettiert und gut resuspendiert, dann bei 1200 U/min. 5 Minuten lang zentrifugiert. Der Überstand wurde abpipettiert.

Nach dem letzten Waschvorgang wurde das Röhrchen mit 4 ml MEM + 10% FKS aufgefüllt und gut resuspendiert. Von diesen 4 ml entnahm man 100 μl , pipettierte sie in ein Röhrchen und bestimmte im Gamma-Counter die Höhe der Radioaktivität (cpm =

counts per minute).

So wurde die von den Zellen aufgenommene Chrommenge (Zellmarkierung) bestimmt.

4. Ergebnisse

Der Versuch lief über drei Generationen (F3,F4,F5).Während der Testdauer wurden insgesamt 316 Mäuse auf ihre CTL-Aktivität untersucht.

Von den 316 Mäusen waren 148 Mäuse weiblich und 168 Mäuse waren männlich.

In der hohen Linie wurden insgesamt 192 Mäuse getestet,davon waren 88 weiblich und 104 männlich.

In der niedrigen Linie wurden insgesamt 124 Mäuse getestet, davon waren 60 weiblich und 64 männlich.

Von den 316 Tieren die insgesamt getestet wurden,fielen durch den Test,durch die Immunisierung und durch andere Gründe 32 Mäuse aus (=10,1%).

Einen Überblick über die Anzahl der Testtiere und ihre Verteilung innerhalb der Generationen liefert Tabelle 1.

Einen Überblick über die Ausfallsquote innerhalb der Generationen und ihre prozentuale Verteilung liefert Tabelle 2.

Die Selektion der Testtiere zur Zucht der nachfolgenden Testgeneration fand anhand des CTL-Indexes statt.

Einen Überblick über die CTL-Werte innerhalb der Generationen und über den Unterschied zwischen den Geschlechtern liefert Tabelle 3.

Aus dieser Tabelle sind die Unterschiede im CTL-Wert zwischen den beiden Linien in den einzelnen Generationen ersichtlich.Es ist deutlich,daß die CTL-Werte bei den Weibchen

und bei den Männchen der hohen Linie höher liegen als bei den Weibchen und bei den Männchen der niedrigen Linie.

Tabelle 1: Überblick über die Anzahl der Testtiere und ihre Verteilung innerhalb der Generationen

Generation/ Linie	getestete ♀	getestete ♂	getestete ♀ + ♂
hoch	16	16	32
F 3 —————			
niedrig	16	16	32
hoch	40	43	83
F 4 —————			
niedrig	17	24	41
hoch	32	45	77
F 5 —————			
niedrig	27	24	51
hoch	88	104	192
gesamt —————			
niedrig	60	64	124
Gesamt	148	168	316

Tabelle 2 :Überblick über die Ausfallsquote innerhalb
der Generationen

Generation/ Linie	getestete ♀	Ausfälle ♀	getestete ♂	Ausfälle ♂	getestete ♀ + ♂	Ausfälle ♀ + ♂	Ausfälle %
F 3 — hoch	16		16	9	32	9	28,1%
niedrig	16	8	16		32	8	25%
F 4 — hoch	40		43	7	83	7	8,4%
niedrig	17		24	1	41	1	2,4%
F 5 — hoch	32	1	45	4	77	5	6,4%
niedrig	27		24	2	51	2	3,9%
gesamt — hoch	88	1	104	20	192	21	10,9%
niedrig	60	8	64	3	124	11	8,8%
Gesamt	148	9	168	23	316	32	10,1%

Tabelle 3 :Überblick über die CTL-Werte der Testtiere

Generation/ Linie	n	♀ ♀	n	♂ ♂	n	♀♂
hoch F 3	16	50,99 ± 17,07	7	33,52 ± 21,61	23	45,67 ± 19,84
niedrig	8	23,02 ± 14,0	16	27,06 ± 15,18	24	25,71 ± 14,62
hoch F 4	40	52,02 ± 21,88	36	51,98 ± 18,30	76	52,13 ± 20,15
niedrig	17	27,30 ± 15,97	23	41,67 ± 16,46	40	35,56 ± 17,58
hoch F 5	31	23,51 ± 11,72	41	30,45 ± 21,47	72	27,48 ± 18,20
niedrig	27	1,54 ± 3,21	22	25,94 ± 11,57	49	12,49 ± 14,65

4.1. Abhängigkeit des CTL-Indexes vom Alter der Testtiere

Während der drei Generationen war das Immunisierungsalter der Testtiere vorgegeben. Die Tiere waren bei der Immunisierung mindestens 49 Tage alt.

Durch die begrenzte Anzahl an Tieren (8-12), die pro Testtag untersucht werden konnten, die begrenzte Anzahl an Testtagen pro Woche (2 Tage) bei einer Gesamtzahl von 8-12 Testtagen pro Generation, war es nicht möglich alle Mäuse im selben Alter zu testen.

Es wurde daher versucht herauszufinden, ob es zwischen dem CTL-Index und dem Alter der Tiere eine Beziehung gibt. Relevant für die Auswertung war das Alter der Mäuse am Operationstag bzw. am Versuchstag.

Einen Überblick über die Altersverteilung und den CTL-Wert innerhalb der Generationen für die weiblichen Tiere liefert Tabelle 4.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß der CTL-Wert der Weibchen der niedrigen Linie in jeder der untersuchten Altersstufen unter dem CTL-Wert der Weibchen der hohen Linie liegt. Bei Weibchen der hohen Linie kann man erkennen, daß der CTL-Wert in den Altersgruppen von 70-80 und von 80-90 Tagen am höchsten ist. Bei den Weibchen der niedrigen Linie kann man feststellen, daß der CTL-Wert in der Altersgruppe von 60-70 Tagen am höchsten ist.

Einen Überblick über die Altersverteilung und den CTL-Wert innerhalb der Generationen für die männlichen Tiere liefert

Tabelle 5.

Aus dieser Tabelle kann man ersehen, daß der CTL-Wert der Männchen der hohen Linie immer über dem CTL-Wert der männlichen Tiere der niedrigen Linie liegt. Bei den Männchen der hohen Linie kann man feststellen, daß der CTL-Wert in einem Alter von 60-90 Tagen am höchsten war. Bei den männlichen Tieren der niedrigen Linie war der CTL-Wert in einem Alter von 60-80 Tagen am höchsten.

Einen Überblick über die Anzahl, die Altersverteilung und den CTL-Index für die hohe Linie liefert Tabelle 6.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß der CTL-Wert bei den Weibchen in der Altersgruppe von 70-80 Tagen am höchsten ist. Bei den Männchen ist der CTL-Wert in der Altersgruppe von 60-70 Tagen am höchsten. Außerdem kann man feststellen, daß der CTL-Wert der Weibchen erst ab einem Alter von 70-80 Tagen über dem der Männchen liegt.

Einen Überblick über die Anzahl, die Altersverteilung und den CTL-Index für die niedrige Linie liefert Tabelle 7.

Aus dieser Tabelle geht hervor, daß der CTL-Wert der Weibchen in jeder Altersstufe unter dem Wert der Männchen liegt. Man kann die höchsten CTL-Werte bei den Weibchen und den Männchen in den Altersgruppen von 60-70 und von 90-100 Tagen finden.

Es konnte für die Gesamtpopulation keine Korrelation zwischen dem CTL-Index und dem Alter der Mäuse gefunden werden ($r=0,0722$; FG 248 und $p>5\%$).

In der hohen Linie ($\text{♀} + \text{♂}$) konnte zwischen dem Alter und dem CTL-Wert eine Korrelation gefunden werden ($r=-0,2451$;FG 172 und $p<0,1\%$).

In der niedrigen Linie konnte zwischen dem CTL-Wert und dem Alter der Tiere keine Korrelation gefunden werden ($r=-0,0756$; FG 112 und $p>5\%$).

4.2. Abhängigkeit der CTL-Werte vom Markierungsgrad der Zielzelle

Während der ganzen Testdauer konnte keine konstante Markierung der Zielzellen mit Chrom⁵¹ erreicht werden.

Die Markierung der Zielzellen variierte zwischen $\text{cpm}=0,49$ und $0,98/\text{Zelle}$.

Es wurde daher untersucht ob zwischen den CTL-Werten und dem cpm der Zielzellen eine Beziehung besteht.

Zwischen den CTL-Werten und dem cpm der Zielzellen konnte keine Korrelation festgestellt werden ($r=-0,0867$;FG 284 und $p>5\%$).

Tabelle 4: Altersverteilung und CTL-Wert in den Generationen und Linien für die weiblichen Tiere (Alter in Tagen)

Generation/ Linie	45 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 - 90	90 - 100
hoch		41,29 ± 8,15	40,80 ± 27,14	46,02 ± 22,03	60,82 ± 6,16	
F 3						
niedrig					23,00 ± 14,04	
hoch			40,25 ± 4,48	69,30 ± 10,14	37,20 ± 19,01	30,57 ± 18,85
F 4						
niedrig		7,10 ± 5,26	37,51 ± 13,52			18,72 ± 8,90
hoch		33,72 ± 7,11	26,25 ± 4,08	24,41 ± 8,82	8,11 ± 8,52	27,48 ± 7,48
F 5						
niedrig			3,42 ± 4,49	1,42 ± 1,79	0,021 ± 0,063	

Tabelle 5: Altersverteilung und CTL-Wert in den Generationen und Linien für die männlichen Tiere (Alter in Tagen)

Generation/ Linie	45 - 50	50 - 60	60 - 70	70 - 80	80 - 90	90 - 100
hoch	9,96	32,09 ± 25,92				
F 3						
niedrig		16,35 ± 13,29	13,78 ± 4,58	38,43 ± 8,26		
hoch			59,13 ± 19,03	58,97 ± 18,17	40,09 ± 18,18	56,32
F 4						
niedrig		22,63	43,76 ± 19,30			32,75 ± 13,41
hoch				38,33 ±	52,97 ±	17,26 ±
F 5				23,27	15,97	10,05
niedrig			28,54 ± 9,72	23,35 ± 10,05		

Tabelle 6: Überblick über Alter, Anzahl und CTL-Index der Tiere der hohen Linie

Alter in Tagen	Anzahl ♀ ♂		CTL ♀ ♀	CTL ♂ ♂	CTL ♀♀ + ♂♂
45 - 50		1		9,96	9,96
50 - 60	6	6	33,76 ± 22,38	37,44 ± 20,76	35,60 ± 20,67
60 - 70	9	7	39,60 ± 11,43	59,13 ± 19,03	48,15 ± 40,54
70 - 80	33	35	53,93 ± 23,60	44,82 ± 23,63	49,24 ± 23,88
80 - 90	22	21	45,72 ± 9,64	38,89 ± 15,12	41,42 ± 13,30
90 - 100	8	14	28,25 ± 9,63	20,05 ± 14,20	23,03 ± 13,11

Tabelle 7: Überblick über Alter, Anzahl und CTL-Index der Tiere der niedrigen Linie

Alter in Tagen	Anzahl ♀	CTL ♀	CTL ♂	CTL ♀♀ + ♂♂
45 - 50				
50 - 60	2	7,1 ± 5,26	17,25 ± 12,36	14,99 ± 10,51
60 - 70	20	18,76 ± 19,75	33,34 ± 22,4	27,62 ± 22,39
70 - 80	5	1,42 ± 1,29	29,7 ± 13,46	23,8 ± 16,72
80 - 90	18	10,24 ± 14,8		10,24 ± 14,8
90 - 100	6	19,55 ± 9,56	32,75 ± 13,41	25,55 ± 12,85

4.3. Abhängigkeit der CTL-Reaktion vom Geschlecht der Tiere

In den drei geprüften Generationen konnte sowohl in der hohen Linie als auch in der niedrigen Linie ein Unterschied im CTL-Wert zwischen den Geschlechtern festgestellt werden. Die Abbildung 2 vermittelt einen Überblick über die erreichten CTL-Werte und ihre Verteilung nach Geschlecht für die Generationen der niedrigen Linie.

Man kann dieser Abbildung entnehmen, daß die CTL-Werte der Weibchen immer unter denen der Männchen zu finden waren. Die Abbildung 3 vermittelt einen Überblick über die erreichten CTL-Werte und ihre Verteilung nach Geschlecht für die Generationen der hohen Linie.

Die Weibchen der hohen Linie lagen dabei mit ihren CTL-Werten über den Werten der Männchen. Dies trifft für die Tiere der F5 nicht zu, hier liegt der CTL-Wert der Weibchen unter dem der Männchen.

Die Abbildung 4 vermittelt eine Übersicht über die erreichten CTL-Werte und ihre Verteilung in der Gesamtpopulation. Für die Tiere der hohen Linie konnte keine Korrelation zwischen den CTL-Werten und dem Geschlecht gefunden werden ($r = -0,0581$; FG 172 und $p > 5\%$).

Für die Tiere der niedrigen Linie konnte eine Korrelation zwischen den CTL-Werten und dem Geschlecht festgestellt werden ($r = 0,4835$; FG 112 und $p < 0,1\%$).

Abbildung 2 :Geschlechtsunterschiede in der CTL-Aktivität
in den Generationen der niedrigen Linie

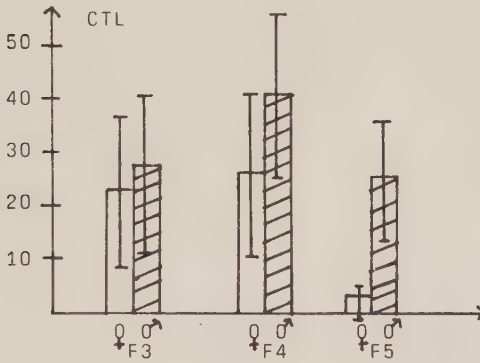


Abbildung 3 :Geschlechtsunterschiede in der CTL-Aktivität
in der hohen Linie

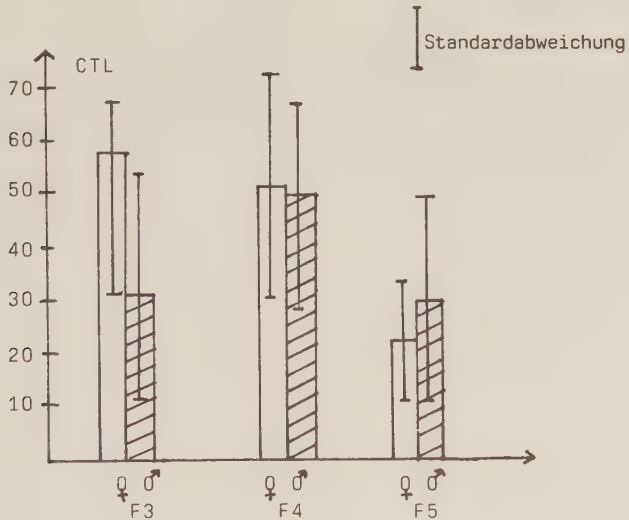
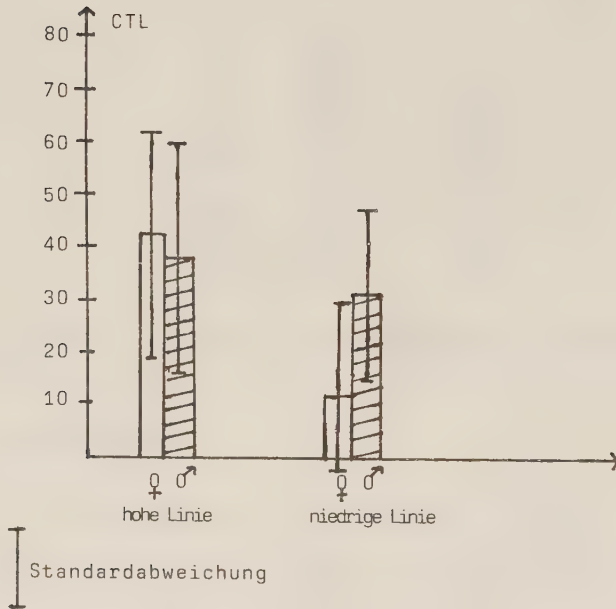


Abbildung 4: Geschlechtsunterschiede der CTL-Aktivität
in der Gesamtpopulation



4.4. Abhängigkeit der CTL-Reaktion von der Ascitesbildung

Nach der Immunisierung mit P-815 Zellen konnte bei einigen Tieren sowohl in der hohen als auch in der niedrigen Linie die Bildung von Ascitesflüssigkeit beobachtet werden.

Die 316 Tiere, die zur Operation kamen, wurden auf das Vorhandensein von Ascites kontrolliert.

Bei der Kontrolle wurden sechs verschiedene Ascitesgrade unterschieden: negativ(-), zweifelhaft($\pm$) und positiv (1+, 2+, 3+, 4+).

In der niedrigen Linie konnte zwischen den CTL-Werten und dem Ascites keine Korrelation festgestellt werden ($r=0,1172$; FG 112 und $p>5\%$).

In der hohen Linie konnte zwischen den CTL-Werten und dem Ascites keine Korrelation gefunden werden ($r=0,0120$; FG 172 und $p>5\%$).

Einen Überblick über die weiblichen Tiere, bei denen am Operationstag Ascites festgestellt wurde, über den Grad des Ascites und die Verteilung innerhalb der Generationen und den CTL-Wert gibt Tabelle 8.

Einen Überblick über die männlichen Tiere, bei denen am Operationstag Ascites festgestellt wurde, über den Grad des Ascites und die Verteilung innerhalb der Generationen und den CTL-Wert gibt Tabelle 9.

Aus diesen beiden Tabellen geht hervor, daß der CTL-Wert mit steigendem Ascites sinkt. Dies trifft in der hohen Linie

nicht zu für die Weibchen der F 3 und der F 5.

In der niedrigen Linie trifft dies nicht zu für die Weibchen der F 5 und für die Männchen der F 3 und der F 4.

Man kann aus diesen Tabellen ersehen, daß einige Tiere mit starkem Ascites niedrige CTL-Werte hatten.

Einen Überblick über den Ascitesgrad der gepoolten Tiere in der hohen Linie gibt Tabelle 10.

Aus dieser Tabelle ist ersichtlich, daß der CTL-Wert der Weibchen mit steigendem Ascites sinkt, jedoch beim Ascitesgrad 3+ wieder ansteigt. Bei den Männchen sinkt der CTL-Wert bei den Ascitesgraden 3+ und 4+ stark ab.

Tabelle 11 gibt einen Überblick über den Ascitesgrad der gepoolten Tiere in der niedrigen Linie.

Man kann feststellen, daß der CTL-Wert mit steigendem Ascites bei den Weibchen deutlich tiefer absinkt als bei den Männchen. Bei den Männchen bleibt der CTL-Wert bei den verschiedenen Ascitesgraden eher gleich.

Tabelle 8: Überblick über den CTL-Wert der weiblichen Tiere, die am Operationstag durch Asciteskontrolle erfaßt wurden

Generation/ Linie	Ascitesgrade und Anzahl der Tiere											
	n	-	n	±	n	1+	n	2+	n	3+	n	4+
hoch	7	57,62	2	52,26	2	52,57	4	38,5	1	48,89		
F 3												
niedrig	6	27,08	1	15,82							1	5,81
hoch	32	55,98	4	53,2	3	45,89						
F 4												
niedrig	13	30,06	2	22,85	1	23,94					1	3,62
hoch	15	20,82	8	28,34	6	19,74	3	21,87				
F 5												
niedrig	17	12,61	5	7,14	1	0	3	1,43	1	3,21		

Tabelle 9: Überblick über den CTL-Wert der männlichen Tiere, die am Operationstag durch Asciteskontrolle erfaßt wurden

Generation/ Linie	Ascitesgrade und Anzahl der Tiere											
	n	-	n	±	n	1+	n	2+	n	3+	n	4+
hoch F 3	1	59,07	1	19,20	3	36,98	1	38,16			1	7,27
niedrig	10	31,02	3	35,83	2	27,75				1	31,44	
hoch F 4	30	41,46	4	68,49	3	57,36	3	51,78				
niedrig	15	39,27	3	31,6	4	51,97	1	32,46	1	34,26		
hoch F 5	38	57,89			2	36,22	1	4,56	1	2,51		
niedrig	19	11,2	1	28,12	3	24,04						

Tabelle 10:Überblick über den Ascitesgrad und den CTL-Wert der gepoolten Tiere in der hohen Linie

Ascitesgrade	CTL - Werte ♂	CTL - Werte ♀
-	37,70 ± 21,36	44,21 ± 22,51
±	58,04 ± 28,98	41,57 ± 22,30
1+	42,63 ± 24,66	41,85 ± 19,74
2+	46,81 ± 26,99	31,38 ± 22,68
3+	2,51	48,89
4+	7,26	

Tabelle 11: Überblick über den Ascitesgrad und den CTL-Wert der gepoolten Tiere in der niedrigen Linie

Ascitesgrade	CTL - Werte ♂	CTL - Werte ♀
-	31,44 ± 16,74	17,33 ± 17,85
±	22,68 ± 13,95	6,90 ± 10,63
1+	38,79 - 18,64	11,97 ± 16,92
2+	32,46	1,76 ± 2,03
3+	32,85 ± 1,99	3,21
4+		4,71 ± 1,54

4.5. Ergebnisse des Selektionsversuches

Ziel der beschriebenen Versuche war es, zwei Mäuselinien zu züchten, die eine hohe bzw. eine niedrige Aktivität zytotoxischer Lymphozyten gegenüber Tumorzellen haben. Als Parameter für die Selektion diente ausschließlich der CTL-Wert. Eine Übersicht über die Populationsmittel der CTL-Werte in der hohen und in der niedrigen Linie vermitteln die Abbildungen 5 und 6.

Aus diesen Abbildungen geht hervor, daß das Populationsmittel in der hohen Linie und in der niedrigen Linie in der F 4 ansteigt und in der F 5 absinkt. Es ist erkennbar, daß die Selektion in der niedrigen Linie erfolgreicher war als in der hohen Linie.

Die Abbildungen 7 und 8 geben einen Überblick über die unterschiedlichen CTL-Werte in der hohen Linie und in der niedrigen Linie getrennt nach Geschlecht.

Der Abbildung 7 ist zu entnehmen, daß zwischen den Weibchen der hohen und der niedrigen Linie in den drei Generationen ein signifikanter Unterschied im CTL-Wert bestand.

Der Abbildung 8 ist zu entnehmen, daß zwischen den Männchen der hohen und der niedrigen Linie nur in der F 4 ein signifikanter Unterschied im CTL-Wert bestand.

Man kann den Abbildungen 7 und 8 außerdem entnehmen, daß die Selektion bei den Weibchen der niedrigen Linie am erfolgreichsten war.

Tabelle 12 gibt einen Überblick über die Populationsmittel-

werte, über die gewichtete Abweichung der selektierten Tiere vom Populationsmittel, über den mittleren phänotypischen Wert der Nachkommen und über den Selektionserfolg. Es wurde ebenfalls soweit möglich die realisierte Heritabilität ausgerechnet und in der Tabelle 12 angegeben.

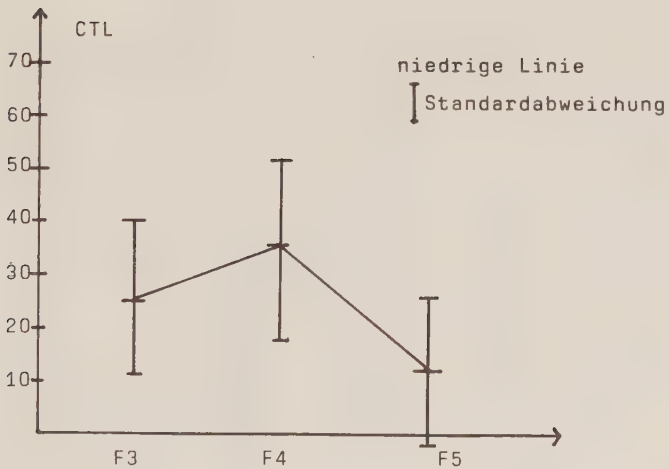
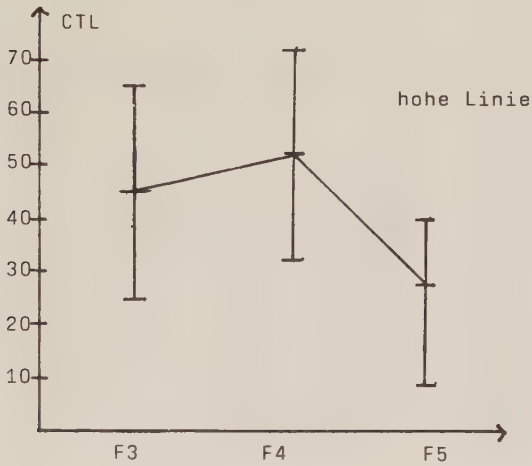
Dieser Tabelle kann man entnehmen, daß in der hohen Linie von der F 2 zur F 3 und von der F 3 zur F 4 ein Selektionserfolg bestand, und daß von der F 4 zur F 5 kein Selektionserfolg festzustellen war. In der niedrigen Linie war von der F 2 zur F 3 und von der F 3 zur F 4 kein Selektionserfolg nachweisbar, jedoch von der F 4 zur F 5 war ein Selektionserfolg vorhanden.

Die Frage ob der Unterschied im CTL-Wert der hohen Linie und dem CTL-Wert der niedrigen Linie signifikant war, wurde mit Hilfe des t-Testes berechnet.

Die Ergebnisse des t-Testes sind in der Tabelle 13 dargestellt.

Diese Tabelle gibt einen Überblick über die Signifikanz des Unterschiedes im CTL-Wert zwischen der hohen und der niedrigen Linie. Es ist ersichtlich, daß sich die CTL-Werte bei den Männchen in der F 3 und in der F 5 nicht signifikant unterschieden, während die Werte der Weibchen sich in den drei untersuchten Generationen signifikant unterschieden. Einen signifikanten Unterschied der CTL-Werte gab es bei den Männchen nur in der F 4.

Abbildungen 5 und 6: Überblick über die Populationsmittel
der CTL-Werte und die Standardabweichungen.



Abbildungen 7 und 8: Überblick über den Unterschied zwischen den CTL-Werten in der hohen(H) und in der niedrigen(N) Linie

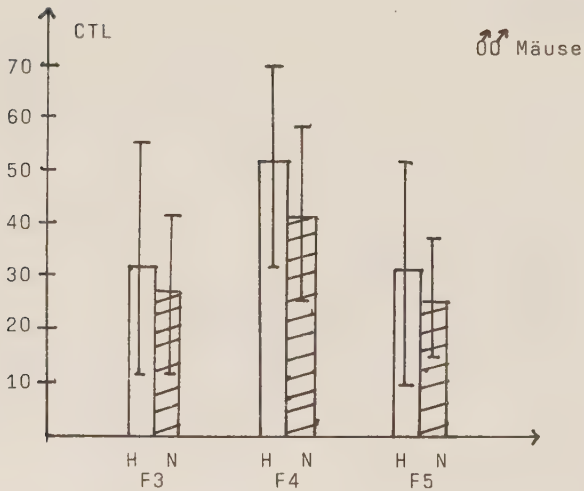
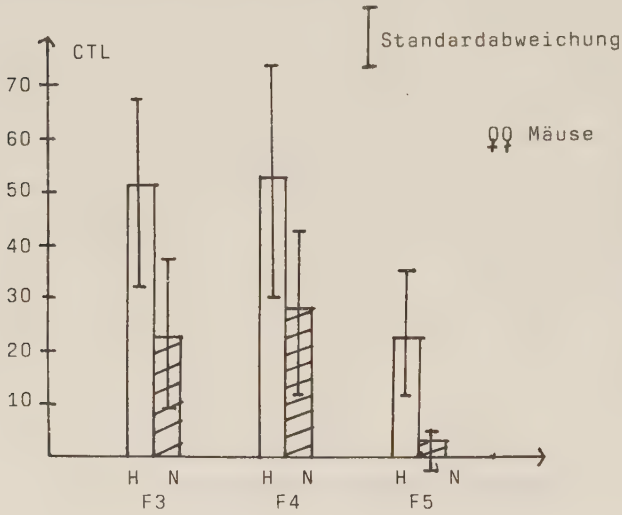


Tabelle 12: Populationsmittel, gewichtete Abweichung der selektierten Tiere vom Populationsmittel (S), mittlerer phänotypischer Wert der Nachkommen, Selektionserfolg (R) und Heritabilität (h^2)

Generation/ Linie	Populations- mittel	S	mittlerer phänotypischer Wert der Nachkommen	R	$h^2 = \frac{R}{S}$
F 2 hoch	16,15 ± 13,92	21,96	45,67 ± 19,84	+ 29,51	
F 3 hoch	45,67 ± 19,84	11,28	52,13 ± 20,15	+ 6,46	0,57
F 4 hoch	52,13 ± 20,15	21,85	27,48 ± 18,20	- 24,65	
F 5 hoch	27,48 18,20				
F 2 niedrig	9,55 ± 9,77	- 5,90	25,71 ± 14,62	+16,15	
F 3 niedrig	25,71 ± 14,62	- 12,47	35,56 ± 17,58	+ 9,85	
F 4 niedrig	35,56 ± 17,58	- 13,21	12,49 ± 14,65	- 23,06	
F 5 niedrig	12,49 14,65				

Tabelle 13: Signifikanz des Unterschiedes im CTL-Wert zwischen der hohen und der niedrigen Linie

Generation	Geschlecht	Signifikanz der Differenz im CTL-Wert		
F 3	♂ ♂	$t_{21} = 0,82$	$P > 5 \%$	n.s.
	♀ ♀	$t_{22} = 4,23$	$P < 0,1 \%$	h.s.
	♂ + ♀	$t_{45} = 3,93$	$P < 0,1 \%$	h.s.
F 4	♂ ♂	$t_{57} = 8,35$	$P < 0,1 \%$	h.s.
	♀ ♀	$t_{56} = 4,20$	$P < 0,1 \%$	h.s.
	♂ + ♀	$t_{115} = 4,39$	$P < 0,1 \%$	h.s.
F 5	♂ ♂	$t_{61} = 0,91$	$P > 5 \%$	n.s.
	♀ ♀	$t_{56} = 9,43$	$P < 0,1 \%$	h.s.
	♂ + ♀	$t_{119} = 4,80$	$P < 0,1 \%$	h.s.

n.s. = nicht signifikant; h.s. = hoch signifikant

5. Diskussion

Es wurden drei Generationen von Mäuselinien auf hohe und niedrige CTL-Aktivität gegenüber P-815 Mastocytomzellen selektiert.

Schubert(1986) schloß aus seinen Untersuchungen, daß es sich bei der Fähigkeit zur Ausbildung einer hohen und niedrigen Abwehr gegenüber P-815 Mastocytomzellen um ein durch multiple Gene gesteuertes, quantitatives Merkmal handelt.

Schubert(1986) testete die drei ersten Generationen (Fo, F1, F2) dieses Selektionsversuches. Er konnte signifikante Unterschiede zwischen den CTL-Werten der männlichen Tiere in der hohen und in der niedrigen Linie in der F1 feststellen, während die männlichen Tiere der hohen und der niedrigen Linie der F2 sich nicht signifikant unterschieden.

Bei den weiblichen Tieren der hohen und der niedrigen Linie der F1 konnte Schubert(1986) keine signifikante Unterschiede der CTL-Werte feststellen, jedoch die weiblichen Tiere der hohen und der niedrigen Linie der F2 zeigten signifikante Unterschiede zwischen den CTL-Werten.

Zwischen den Männchen der hohen und der niedrigen Linie konnten in den Generationen F3 und F5 keine signifikanten Unterschiede der CTL-Werte festgestellt werden.

Nur in der F4 konnten signifikante Unterschiede zwischen den beiden Linien gefunden werden.

Dies deutet darauf hin, daß die Fähigkeit zu hoher oder

niedriger Abwehr gegenüber den P-815 Mastocytozomzellen noch nicht homozygot festgelegt ist.

Bei den weiblichen Tieren der hohen und der niedrigen Linie hingegen konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den CTL-Werten in den drei getesteten Generationen festgestellt werden. Dies deutet darauf hin, daß die Fähigkeit zur Abwehr in der hohen Linie bzw. das Fehlen dieser Eigenschaft in der niedrigen Linie genetisch festgelegt ist.

Betrachtet man die Weibchen und die Männchen einer Generation zusammen, so ist auch hier in jeder Generation ein signifikanter Unterschied der CTL-Werte zwischen den Linien festzustellen.

Buschmann und Meyer (1981) konnten bei der Etablierung zweier Mäuselinien, welche auf ein hohes und ein niedriges Phagozytosevermögen selektiert wurden, einen signifikanten Unterschied zwischen den Linien erstmals in der F3 feststellen. Der Selektionserfolg betrug bei den von Schubert beschriebenen Versuchen in der hohen Linie von der F0 zur F1: 4,93; von der F1 zur F2: -9,35. In der niedrigen Linie betrug der Selektionserfolg von der F0 zur F1: -3,73; von der F1 zur F2: -7,29.

Der Selektionserfolg betrug in der hohen Linie von der F2 zur F3: 29,51; von der F3 zur F4: 6,46 und von der F4 zur F5: -24,65. In der niedrigen Linie betrug der Selektionserfolg von der F2 zur F3: 16,15, von der F3 zur F4: 9,85 und von der F4 zur F5: -23,06.

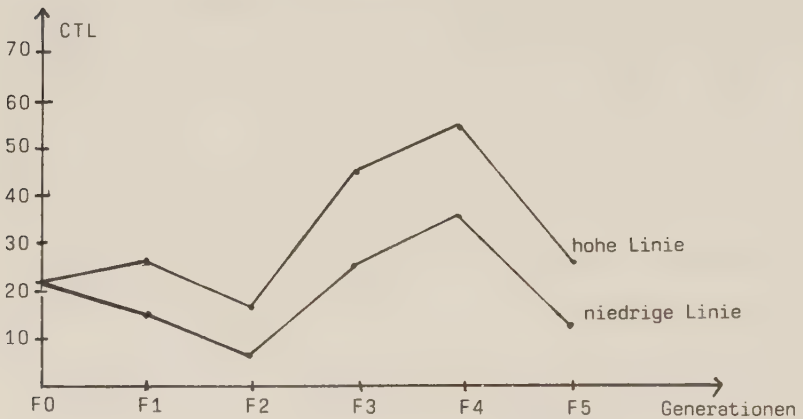
Man kann beobachten, daß sich der Selektionserfolg von Generation zu Generation ändert. In der hohen Linie kann man von der F 2 zur F 3 und von der F 3 zur F 4 einen Selektionserfolg erkennen. In der niedrigen Linie konnte man von der F 2 zur F 3 und von der F 3 zur F 4 keinen Selektionserfolg nachweisen.

Schubert (1986) konnte in seinen Versuchen in der F 0 in der hohen Linie eine Heritabilität von $h^2=0,45$ und in der F 0 in der niedrigen Linie eine Heritabilität von $h^2=0,29$ feststellen.

Für die in dieser Arbeit beschriebenen Selektionsversuche konnte eine realisierte Heritabilität nur für die F 3 der hohen Linie berechnet werden: $h^2=0,57$.

Die Heritabilität h^2 stieg von $h^2=0,45$ in der F 0 auf $h^2=0,57$ in der F 3. Dies bedeutet eine höhere Vererblichkeit der selektierten Merkmale. Eine Heritabilität von 0,57 ist eine hohe Heritabilität. Ähnliche Heritabilitäten konnten auch in anderen Selektionsversuchen auf immunologische Parameter gefunden werden (Biozzi et al. 1979b; Buschmann und Meyer 1981). Die Abbildung 9 zeigt einen Überblick über den Selektionserfolg anhand des Populationsmittels der CTL-Werte. Aus der Abbildung ist ersichtlich, daß die CTL-Werte in der Population von der F 0 zur F 1 zwischen der hohen und der niedrigen Linie schon divergieren. Man kann feststellen, daß die Selektion bis zur F 5 in der niedrigen Linie erfolgreicher war als in der hohen Linie.

Abbildung 9 :Überblick über den Selektionserfolg anhand der Populationsmittel der CTL-Werte.



In Übereinstimmung mit Schubert (1986) läßt sich schließen, daß die Fähigkeit zur Ausbildung einer hohen und niedrigen Abwehr gegen P-815 Zellen ein genetisch determiniertes Merkmal darstellt, und daß dieses Merkmal in der niedrigen Linie schon etwas gefestigter ist als in der hohen Linie. Die genetische Kontrolle dieses Merkmals wird durch die größer werdende Differenz der CTL-Werte zwischen der hohen und der niedrigen Linie während des Selektionsversuches bewiesen. Die Selektionsergebnisse dieser Versuche lassen darauf schließen, daß es sich bei dem selektierten Merkmal um ein polygen reguliertes, züchterisch beeinflussbares Merkmal handelt.

Es wurde versucht herauszufinden ob es zwischen dem CTL-Index und dem Alter der Tiere eine Beziehung gibt.

Es konnte festgestellt werden, daß bei den Weibchen der hohen Linie der CTL-Wert bis zu einer Altersgruppe von 70-80 Tagen ansteigt und dann absinkt, während der CTL-Wert bei den Männchen der hohen Linie nur bis zur Altersgruppe von 60-70 Tagen ansteigt und dann sinkt.

In der niedrigen Linie konnte festgestellt werden, daß der CTL-Wert sowohl bei den Weibchen als auch bei den Männchen bis zum Alter von 60-70 Tagen ansteigt, im Alter von 70-80 Tagen sinkt und im Alter von 80-90 Tagen wieder ansteigt.

In der niedrigen Linie konnte keine Korrelation zwischen dem Alter und dem CTL-Wert gefunden werden.

In der hohen Linie hingegen konnte eine Korrelation zwischen dem Alter und dem CTL-Wert gefunden werden. Dies führt zur Überlegung, ob in den untersuchten Altersgruppen von 50-80 Tagen in der hohen Linie, die höhere CTL-Aktivität nicht durch die gerade in diesem Lebensalter sehr aktiven "natural killer" Zellen bedingt sein könnte.

In der hohen Linie lagen die CTL-Werte der weiblichen Tiere für die drei getesteten Generationen außer für die F5 immer über den Werten der Männchen. In den drei Generationen von Schubert (1986) lagen die CTL-Werte in der hohen Linie bei den Weibchen immer unter denen der Männchen. In der hohen Linie konnte zwischen CTL-Wert und Geschlecht keine Korrelation gefunden werden.

In der niedrigen Linie konnte man feststellen, daß die CTL-Werte der Weibchen immer unter denen der Männchen lagen. Auch Schubert (1986) konnte dieses bei den drei von ihm untersuchten Generationen feststellen.

In der niedrigen Linie konnte eine Korrelation zwischen CTL-Wert und Geschlecht gefunden werden.

Dies wirft die Frage auf, ob die niedrige Aktivität der Weibchen der niedrigen Linie darauf zurückzuführen ist, daß es sich bei den P-815 Zellen um Mammatumorzellen der Maus handelt. Zu klären wäre diese Frage, indem man in weiteren Versuchen eine andere Zellart zur Immunisierung verwendet: z.B.: K 562.

Meyer et al. (1973) konnten bei Untersuchungen über Variationsursachen im Phagozytosevermögen einen Geschlechtsunterschied feststellen. Der Selektionserfolg war im weiblichen Geschlecht ausgeprägter als im männlichen Geschlecht.

Bei Betrachtung der CTL-Werte im Zusammenhang mit den Ascitesgraden fällt auf, daß im allgemeinen der CTL-Wert mit steigendem Ascites sinkt. Dies trifft in der niedrigen Linie für die Weibchen der F3 und der F4 und für die Männchen der F5 zu. In der hohen Linie trifft dies für die Weibchen der F4 und für die Männchen der F3, F4 und F5 zu.

In der niedrigen Linie, bei den Weibchen der F5 und den Männchen der F3, war der CTL-Wert am niedrigsten beim Ascitesgrad 1+ und stieg dann leicht an. Bei den Männchen der F4 war der CTL-Wert beim Ascitesgrad 1+ am höchsten und sank dann ab.

Bei den Weibchen der hohen Linie sinkt der CTL-Wert in der F3 kontinuierlich bis zum Ascitesgrad 2+ ab und steigt dann an. In der F5 ist der CTL-Wert beim Ascitesgrad 1+ am niedrigsten und steigt dann an.

Eine Korrelation zwischen CTL-Wert und Ascites konnte weder in der hohen noch in der niedrigen Linie gefunden werden. Es bleibt weiteren Versuchen überlassen herauszufinden, wann das Selektionsplateau bezüglich der selektierten Merkmale erreicht wird. Biozzi et al. (1979b) konnten in ihren Versuchen ein Selektionsplateau bei 7-16 Generationen feststellen. Weiteren Selektionsversuchen bleibt es ebenfalls überlassen festzustellen, wie sich die Heritabilitäten weiterentwickeln. Die Frage ob Antikörper eine Rolle spielen, die von der Mutter auf die Nachkommen übertragen wurden, ist noch nicht geklärt. Die Mitwirkung von Antikörpern der Mutter könnte man ausschließen, indem man in jeder Generation die Zellart wechselt.

Eine interessante Frage ist auch inwiefern die Möglichkeit besteht tumorresistente und/oder krankheitsresistente Tiere zu züchten, nachdem nachgewiesen wurde, daß bestimmte Allelkombinationen eine gewisse Resistenz oder eine gewisse Disposition gegenüber bestimmten Krankheiten hervorrufen. Signifikante Unterschiede bestanden nach Meyer et al. (1984) zwischen bestimmten BoLA-Typen und der Anfälligkeit gegenüber Mastitiden.

Bernoco et al. (1984) machten die Bedeutung des BoLA-Locus

bei der Infektion und Transformation durch das Rinderleukämievirus zum Gegenstand ihrer Untersuchungen.

Auch beim Menschen konnten Zusammenhänge zwischen gewissen HLA-Allelkombinationen und Psoriasis vulgaris, Insulin-abhängigem Diabetes und anderen Erkrankungen festgestellt werden (Svejgaard et al.1983).

Abschließend bleibt zu betonen, daß Selektionsversuche auf zytotoxische Zellaktivität im Rahmen der Tumorforschung eine große Bedeutung haben, und daß Versuche mit Mäusen als Modelle für Mensch und Haustiere sehr wichtig sind.

6. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde der Versuch, Mäuse auf Aktivität zytotoxischer T-Lymphozyten gegenüber P-815 Mastocytomzellen zu selektieren, in den Generationen F3, F4 und F5 weitergeführt.

Es wurden Mäuse im Alter von 45 bis 100 Tagen untersucht.

Als Nachweismethode der CTL-Aktivität der immunisierten Mäuse diente der Chrom⁵¹-Freisetzungstest.

Es wurde für die drei untersuchten Generationen eine Signifikanz der Differenz im CTL-Wert zwischen den gepoolten Tieren der hohen und der niedrigen Linie gefunden.

In der hohen Linie konnte zwischen dem CTL-Wert und dem Alter der Tiere eine Korrelation gefunden werden. Zwischen dem CTL-Wert und dem Geschlecht sowie zwischen dem CTL-Wert und dem Ascitesgrad bestand keine Korrelation.

In der niedrigen Linie konnte zwischen CTL-Wert und Alter sowie zwischen CTL-Wert und Ascitesgrad keine Korrelation festgestellt werden. Eine Korrelation bestand zwischen CTL-Wert und Geschlecht.

Es konnte keine Korrelation zwischen CTL-Wert und Markierungsgrad der Zielzellen (cpm) gefunden werden.

7. Summary

A selection experiment on cytotoxic activity of T-lymphocytes to P-815 mastocytoma cells in mice.

A selection experiment on cytotoxic activity of T-cells(CTL) to P-815 mastocytoma cells was carried on for the third, fourth and fifth generation.

A line with high responders and a line with low responders was established.

The cytotoxic activity of the T-cells of immunized mice was measured by the Cr⁵¹-release test.

In the three generations tested the two lines differed significantly in the cytotoxic activity.

Within the range of age observed(45-100 days) a significant age influence on the cytotoxic activity of the effector cells was found in the high line but not in the low line.

In the high line the CTL-activity was neither correlated with the ascites formation in mice after immunization with target cells nor with the sex.

In the low line the CTL-activity was correlated with the sex but not with the ascites formation.

There was no correlation between the grade of chromium-51 labelling of the target cells and the cytotoxic activity of the effector cells.

8.Literaturverzeichnis

Albert, E. and Götze, D. (1977)

The major histocompatibility system in man.

In: The major histocompatibility complex in man and animals.

Ed: Götze, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
p.7.

Alter, B.J., Schendel, D.J., Bach, M.L., Bach, F.H., Klein, J.,
Stimpfling, J.H. (1973)

Cell-mediated lympholysis. Importance of serologically
ly defined H-2 regions.

J. of Exp. Med. 137, p.1303

Amorena, B., Stone, W.H. (1978)

Serologically defined (SD) locus in cattle.

Science 201, p.159

André, C., Bazin, H., Biozzi, G. (1977)

IgA antibody response to intragastric immunization
in high and low immune responder lines of mice.

Eur. J. Immunol. 7, p.246.

Bach, F.H., Segall, M., Zier, K.S., Soudel, P.M., Alter, B.J. and
Bach, M.L. (1973)

Cell mediated immunity: separation of cells involved
in recognitive and destructive phases.

Science 180, p.403.

Balner, H. (1983)

Evolutionary aspects of the major histocompatibility
complex.

Transplant. Proceed. 15, p.29.

Bang, F.A. and Warwick, A. (1960)

Mouse macrophages as host cells for the mouse hepatitis virus and the genetic basis of their susceptibility.

Proc. Nat. Acad. Sci. 46, p. 1065.

Benacerraf, B., Bluestein, H.G., Green, I. & Ellman, L. (1971)

Specific immune response genes of guinea pigs.

Progress in Immunology, Ed. Amos, B. First international Congress of Immunology, Acad. Press N.Y.

Benacerraf, B. and Dorf, M. (1976)

The nature and function of specific H-linked immune response genes and immune suppression genes.

In: Katz, D.H. and Benacerraf, B.: The role of products of histocompatibility complex in immune response.

Acad. Press N.Y.

Benacerraf, B. and Katz, D.H. (1975)

The histocompatibility linked immune response genes.

Adv. Cancer Res. 21, p. 121.

Berke, G., Sullivan, K.A. and Amos, B. (1972)

Tumor immunity in vitro: Destruction of a mouse ascites tumour through a cycling pathway.

Science 177, p. 433.

Bernoco, D., Lewin, H.A., Howland, J. (1984)

Role of the bovine MHC in infection and transformation by bovine leukemia virus.

Proc. XIXth international conference animal blood grps. biochem. polymorphism, Göttingen 22.-27.7.1984, p. 53

Bevan, M.J., Langman, R. and Cohn, M. (1976)

H-2 antigen-specific cytotoxic T-cells induced by concanavalin A: estimation of their relative frequency.

Eur. J. Immunology 6, p.150.

Biozzi, G., Asofsky, R., Lieberman, R., Stiffel, C., Mouton, D., Benacerraf, B. (1970)

Serum concentrations and allotypes of immunoglobulins in two lines of mice genetically selected for high and low antibody synthesis.

J. of Exp. Med. 132, p. 752.

Biozzi, G., Mouton, D., Heumann, A.M., Bouthillier, Y., Stiffel, C. and Mevel, J.C. (1979a)

Genetic analysis of antibody responsiveness to sheep erythrocytes in crosses between lines of mice selected for high and low antibody synthesis.

Immunology 36, p. 427.

Biozzi, G., Mouton, D., Sant'Anna, O.A., Passos H.C., Gennari, M., Reis, M.H., Ferreira, V.C.A., Heumann, A.M., Bouthillier, Y., Ibanez, O.M., Stiffel, C., Siqueira, M. (1979b)

Genetics of immune responsiveness to natural antigens in the mouse.

Current Topics in Microbiology and Immunology 85, p. 31-98.

Biozzi, G., Mouton, D., Stiffel, C., Sant'Anna, O.A., Bouthillier, Y. (1978)

The genetic regulation of antibody responsiveness to natural immunogens in relation to the protective effect of vaccination.

In: Pharmacology of immunoregulation. Eds: Werner, G.H., Floc'h, F. New York Acad. Press., p. 123

- Biozzi, G., Stiffel, C., Mouton, D., Bouthillier, Y., Decreuse-fond, C. (1971)
Incidence of benzopyrene induced tumors in lines of mice genetically selected for "high" and "low" antibody production.
Transplant. Proceed. 3, p.1333.
- Biozzi, G., Stiffel, C., Mouton, D., Bouthillier, Y., Decreuse-fond, C. (1974)
La régulation génétique de la synthèse des immunoglobulines au cours de la réponse immunologique.
Ann.Immun.(Paris) 125 C, p.107.
- Bloom, R.B., Landy, M., Lawrence, H.S. (1973)
Special feature: in vitro methods in cell mediated immunity. A progress report.
Cell.Immunol. 6, p.331
- Bluestein, H.G., Green, I. & Benacerraf, B. (1971)
Specific immune response genes of the guinea pig:
I. Dominant genetic control of immune responsiveness to copolymers of L-glutamic acid and L-alanine and L-glutamic acid and L-tyrosine.
J. of Exp. Med. 134, p.458.
- Blum, K., Cioli, D. (1978)
Paradoxical behaviour of Biozzi high and low responder mice upon infection with *Schistosoma mansoni*.
Eur. J. Immunol. 8, p.52.
- Bodmer, W.F., Bodmer, J.G. (1978)
Evolution and function of the HLA-system.
Brit. Med. Bull. 34, p.309.
- Bodmer, W., Bodmer, J., Adler, S., Payne, R., Bialek, J. (1966)
Genetics of "4" and "LA" human leucocyte groups.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 129, p.473.

Borel, J.F. (1976)

Comparative study of in vitro and in vivo drug effects on cell-mediated cytotoxicity.
Immunology 31,p.631.

Bruley-Rosset, M., Florentin, I., Khalil, A.M. and Mathé, G. (1976)

Non-specific macrophage activation by systemic adjuvants. Evaluation by lysosomal enzyme and in vitro tumoricidal activities.
Int. Archs. Allergy Appl. Immunol. 51, p.594.

Brunner, K.T., Mauel, J., Cerottini, J.C., Chapuis, B. (1968)

Quantitative assay of the lytic action of immune lymphoid cells on Cr⁵¹-labelled allogeneic target cells in vitro; inhibition by isoantibody and by drugs
Immunology 14, p.181.

Brunner, K.T., Mauel, J. and Schindler, R. (1966)

In vitro studies of cell-bound immunity; cloning assay of the cytotoxic action of sensitized lymphoid cells on allogeneic target cells.
Immunology 11, p.499.

Brunner, K.T., Mauel, J. and Schindler, R. (1967)

Inhibitory effect of isoantibody on in vivo sensitization and on the in vitro cytotoxic action of immune lymphocytes.
Nature 213, p.1246.

Bull, R.W. (ed.) (1983)

Joint report of the first international workshop on lymphocyte alloantigens of the horse held 24-29 october 1981.
Animal Blood Grps biochem. Genet. 14, P.119.

Buschmann, H.G., Henrich, D. (1979)

Investigation into the effects of cell wall antigens of gram-positive bacteria on lymphocyte stimulation and on cell-mediated cytotoxicity.

Zbl. Bakt. Hyg., Abt. Orig. A 243, p.125.

Buschmann, H.G., Meyer, J. (1981)

Resistenzucht bei der Maus. Etablierung von zwei Mäuselinien welche auf hohes und niedriges Phagozytosevermögen selektiert worden sind.

Zbl. Vet. Med. B 28, p.713.

Buschmann, H.G., Radzikowski, A., Kräusslich, H., Schmid, D.O., Cwik, S. (1975)

Untersuchungen über die Immunantwort gegenüber DNP-Hapten in mehreren Schweinerassen.

Zbl. Vet. Med., p.155.

Byfield, P.E., Howard, J.G. (1972)

Equivalent graft versus host reactivity of spleen cells from two lines of mice genetically selected for high and low humoral antibody formation.

Transplantation 14, p.133.

Cerottini, J.C., Brunner, K.T. (1971)

In vitro assay of target cell lysis by sensitized lymphocytes.

In: Bloom, B.R., Glade, P.R. (Eds): In vitro methods in cell-mediated immunity. N.Y. Acad. Press, p.369.

Cerottini, J.C., Brunner, K.T. (1972)

Reversible inhibition of lymphocyte-mediated cytotoxicity by cytochalasin B.

Nature (London) New Biology 237, p.272.

Cerottini, J.C., Brunner, K.T. (1974)

Cell-mediated cytotoxicity, allograft rejection and tumor immunity.

Adv.in Immunol.18,p.67.

Cerottini, J.C., Nordin, A.A., Brunner, K.T. (1970=

In vitro cytotoxic activity of thymus cells sensitized to alloantigens.

Nature 227/1,p.72.

Cerottini, J.C., Nordin, A.A., Brunner, K.T. (1971)

Cellular and humoral response to transplantation antigens.I:Devellopment of allo-antibody-forming cells and cytotoxic lymphocytes in the GVHR.

J.of Exp.Med.134,p.553.

Chung, T.J., Huh, N.D., Kim, Y.B. (1982)

Differential effects of interferons on porcine NK and K-cell activities.

In:Natural killer cells and other natural effector cells.Ed.by R.B.Herberman,Acad.Press New York.

Covelli, V., Di Majo, v., Bassani, B., Metalli, P., (1978)

Life span and spontaneous tumors in mice selected for high and low antibody responses(Biozzi mice).

Brit.J.Cancer 38,p.472

Cullen, S.E., Shreffler, D.C., Kindt, C.S. and David, C.S. (1980)

Identity of molecules bearing murine Ia alloantigenic specificities Ia 7 and Ia 22:evidence for a single type of IE molecules in homozygotes.

Immunogenetics 11,p.535.

Currie, G.A. (1978)

Activated macrophages kill tumour by releasing arginase.

Nature 273,p.758.

Dam, R.H. van (1981)

The major histocompatibility complex of the goat.
Definition and some aspects of its biological
functions.

Inaug.Diss. RIJKS Universiteit/Utrecht, Nederlande
1981.

Dam, R.H. van, Borst-van Werkoven, C., van der Donk, J.A., Gouds-
waard, J. (1976)

Histocompatibility in ruminants. The production and
evaluation of alloantibodies for GLA-typing goats.
J.Immunogenetics 3, p.237.

Dausset, J. (1958)

Iso-leuco-anticorps.

Acta.haemat.(Basel) 20, p.156.

Dausset, J. (1981)

The major histocompatibility complex in man. Past,
present and future concepts.

Science 213, p.1469.

Dausset, J., Svejgaard, A.: Eds. (1977)

HLA and disease.

Mungsgaard, Copenhagen 1977

Delovitch, T.L., Murphy, D.B. and McDevitt, H.O. (1977)

Immunochemical evidence for three Ia loci in the
I-region of the H-2 complex.

J.Exp.Med.146, p.1549.

Dessein, A., Germain, R.N., Dorf, M.E., Benacerraf, B. (1979)

IgE responses to synthetic polypeptid antigens.
I. Simultaneous Ir-gene and isotype specific regu-
lation of IgE responses to L-glutamic acid⁶⁰-L-
alanine³⁰-L-tyrosine¹⁰(GAT).

J.Immunology 123, p.463

- Devilee, P., Warnaar, J.N., Giphart, M.J. (1984)
MHC homology between various mammalian species at
the DNA level: Its relevance to MHC evolution.
Exp. and clin. Immunogenetics 1, p.90
- Dickmeiss, E., Soeberg, B., Svejgaard, A. (1977)
Human cell-mediated cytotoxicity against modified
target cells is restricted by HLA.
Nature 270, p.526.
- Dodin, A., Wiart, J., Stiffel, C., Bouthillier, Y., Mouton, D.,
Decreusefond, C., Biozzi, G. (1972)
Résistance à l'infection par Salmonella typhi-
murium chez les souris des lignées génétiquement
sélectionnées d'après le caractère "production d'
anticorps".
Ann.Inst.Pasteur Paris 123, p.137.
- Doherty, P.C., Zinkernagel, R.M. (1974)
T-cell mediated immunopathology in viral infec-
tions.
Transplantation Review 19, p.89.
- Doherty, P.C., Zinkernagel, R.M. (1975)
Capacity of sensitized thymus-derived lymphocytes
to induce fatal lymphocytic choriomeningitis is
restricted by the H-2 gene complex.
J.Immunology 114, p.30.
- Dorf, M.E. (1978)
Complementation of H-linked genes controlling
immune responsiveness
Springer Sém.Immunopath.1, p.171.
- Dorf, M.E., Balner, H., de Groot, M.L., Benacerraf, B. (1974a)
Histocompatibility linked immune response genes in
the rhesus monkey.
Transplantation Proceed.6, p.119

Dorf, M.E., Newburger, P.E., Hamaoka, T., Katz, D.H., Benacerraf, B.
(1974b)

Characterisation of an immune response gene in mice controlling IgE and IgG antibody responses to ragweed pollen extract and its 2,4 dinitrophenylated derivative.

Europ.J.Immunology 4,p.346.

Dorf, M.E., Stimpfling, J.H., Benacerraf, B. (1975)

Requirement for two H-2 complex Ir genes for the immune response to GLØ terpolymer

J.of Exp.Med.141,p.1459.

Doria, G., Agarossi, G., Biozzi, G. (1978)

In vitro immune response of spleen cells from mice genetically selected for high and low antibody production.

Immunology 34,p.999.

Ebringer, A., Deacon, N.L. and Young, C.R. (1976)

Codominant inheritance in immunogenetic (Ir-gene) systems.

J.Immunogenetics 3,p.401.

Ellman, L., Green, I., Martin, W.J. and Benacerraf, B. (1970)

Linkage between the poly-L-lysine gene and the locus controlling the major histocompatibility antigens in strain 2 guinea pigs.

Proc.Natl.Acad.Sci.(USA) 66,p.322.

Engler, H., Kirchner, H. (1983)

Natürliche Killer Zellen.

Med.Mo.Pharm. 6.Jahrgang Heft 1,S.3

Evans, R., Alexander, P. (1971)

Rendering macrophages specifically cytotoxic by a factor released from immune lymphoid cells.
Transplantation 12, p.227.

Evans, R., Alexander, P. (1972a)

Role of macrophages in tumor immunity. I. Cooperation between macrophages and lymphoid cells in syngeneic tumour immunity.
Immunology 23, p.615

Evans, R., Alexander, P. (1972b)

Role of macrophages in tumor immunity.
II. Involvement of a macrophage cytophilic factor during syngeneic tumor growth inhibition.
Immunology 23, p.627.

Evans, R., Alexander, P. (1976)

Mechanisms of extracellular killing of nucleated mammalian cells by macrophages.
In: Immunobiology of the macrophage, p.535
Ed. Nelson, D.S., Acad. Press New York.

Evans, R., Grant, C.K., Cox, H., Steele, K., Alexander, P. (1972)

Thymus-derived lymphocytes produce an immunologically specific macrophage-arming factor.
J. of Exp. Med. 136, p.1318.

Franker, C.K., Quilligan, J.J. jr. (1966)

Genetics aspects of resistance to Friend leukemia virus.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 121, p.1090.

Friedman, H. (1964)

Inhibition of antibody plaque formation by sensitized lymphoid cells: rapid indicator of transplantation immunity.

Science 145, p.607.

Furth, R. van, Thompson, J., Gassmann, A. E. (1973)

The kinetics of mononuclear phagocytes during normal steady-state conditions, acute inflammation, and the effect of glucocorticosteroids and azathioprine (Imuran).

In: Non-specific factors influencing host resistance p.79. Ed. Braun, W. and Ungar, J., Karger, Basel.

Gidlund, M., Örn, A., Wigzell, H., Senik, A., Gresser, I. (1978)

Enhanced NK cell activity in mice injected with interferon and interferon inducer.

Nature 273, p.759.

Gowen, J. W. (1961)

Experimental analysis of genetic determinants in resistance to infectious disease.

Ann. N. Y. Acad. Sci. 91, p.689.

Gowen, J. W., Schott, R. G. (1933)

Genetic predisposition to *Bacillus piliformis* infection among mice.

J. Hyg. Cambridge 33, p.370.

Günther, E., Balcarová, J., Halá, K., Růde, E. and Hřaba, T. (1974)

Evidence for an association between immune responsiveness of chicken to (T,G)-A-L and the major histocompatibility system.

Eur. J. Immunology 4, p.548.

Habu,S.and Okamura,K.(1982)

Cell-lineage of Nk cells:evidence for T-cell lineage.

In:natural killer cells and other natural effector cells.Ed.by R.B.Herberman,p.209;Acad.Press N.Y.

Hämmerling,G.J.(1976)

Tissue distribution of Ia antigens and their expression on lymphocyte subpopulations.

Transplantation Review 30,p.64.

Halá,K.,Vilhelmová,M.,Hartmanova,J.(1976)

Probable crossing-over in B-blood group system of chickens.

Immunogenetics 3,p.91.

Haller,O.(1979)

Generation in vivo of mouse natural cytotoxic cells

In:Natural and induced cell-mediated cytotoxicity.

Ed.by Riethmüller,Acad.Press New York

Haller,O.,Hansson,M.,Kiessling,R.,Wigzell,H.(1977)

Role of non-conventional natural killer cells in resistance against syngeneic tumor cells in vivo.
Nature 270,p.609.

Henney,C.S.(1971)

Quantitation of the cell-mediated immune response.
J.Immunology 107,p.1558.

Henney,C.S.(1977)

The mechanism of T-cell mediated lysis:an overview of some current issues.

Contemporary Topics in Immunobiol.,ed.by Stutman,
Plenum Press,New York-London

Henney, C.S. (1980)

The mechanism of T-cell mediated lysis
Immunology today 1, p.36

Henney, C.S. and Bubbers, J.E. (1973)

Studies on the mechanism of lymphocyte-mediated cytolysis. I: The role of divalent reactions in cytolysis by T-lymphocytes
J. Immunol. 110, p.63

Henney, C.S., Kuribayashi, K., Keru, D.E., Gillis, S. (1981)

Interleukin-2 augments natural killer cell activity
Nature 291, p.335

Herberman, R.B., Nunn, M.E., Holden, H.T. (1978)

Low density of Thy 1 antigen on mice effector cells mediating natural cytotoxicity against tumor cells
J. of Immunol. 121, p.304

Herberman, R.B., Nunn, M.E., Holden, H.T., Staal, S., Djeu, J.Y. (1977)

Augmentation of natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic target cells
Int. J. Cancer 19, p.555

Herberman, R.B., Nunn, M.E., Lavrin, D.H. (1975a)

Natural cytotoxicity reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. II. Characterization of effector cells.
Int. J. Cancer 16, p.230

Herberman, R.B., Nunn, M.E., Lavrin, D.H. (1975b)

Natural cytotoxic reactivity of mouse lymphoid cells against syngeneic and allogeneic tumors. I. Distribution of reactivity and specificity.
Int. J. Cancer 16, p.216.

- Herberman, R.B., Nunn, M.E., Lavrin, D.H., Asofsky, R. (1973)
Effect of antibody to θ -antigen on cell-mediated immunity induced in syngeneic mice by murine sarcoma virus.
J.Natl.Cancer Inst.51,p.1509
- Hetzer, H.O. (1927)
The genetic basis for resistance and susceptibility to *Salmonella aerteycke* in mice.
Genetics 22,p.264
- Heumann, A.M., Stiffel, C. (1978)
Réponse immunologique des souris de lignées bonnes et mauvaises productrices d'anticorps envers un antigène non apparenté à l'antigène de sélection.
Ann.Immunol.(Paris) 129C,p.13.
- Hibbs, J.B.jr (1974)
Discrimination between neoplastic and non-neoplastic cells in vitro by activated macrophages.
J.Natl.Cancer Inst.53,p.1489.
- Hibbs, J.B., Taintor, R.R., Chapman, H.A.jr, Weinberg, J.B. (1977)
Macrophage Tumor killing: influence of the local environment.
Science 197,p.279
- Hoang-Xuan, M., Leveziel, H., Zilber, M.T., Parodi, A.L., Lévy, D. (1982a)
Immunochemical characterization of major histocompatibility antigens in cattle.
Immunogenetics 15,p.207
- Hoang-Xuan, M., Charron, D., Zilber, M.T., Lévy, D. (1982b)
Biochemical characterization of class II bovine major histocompatibility complex antigens using cross-species reaction antibodies.
Immunogenetics 15,p.621

Holterman, O.A., Klein, E., Casale, G.P. (1973)

Selective cytotoxicity of peritoneal leucocytes for
neoplastic cells.

Cell.Immunol.9, B.339

Hood, L., Steinmetz, M., Goodenow, R. (1982)

Genes of the major histocompatibility complex

Cell 28, p.685

Howard, J.G., Christie, G.H., Courtenay, B.M., Biozzi, G. (1972)

Studies on immunological paralysis VIII pneumococ-
cal polysaccharide tolerance and immunity differen-
ces between the Biozzi high and low responder lines
of mice.

Eur.J.Immunol.2, p.269

Howard, J.G., Courtenay, B.M., Desaymard, C. (1974)

Equivalent responsiveness to branched polysaccha-
rides and their dinitrophenyl conjugates in the
Biozzi high and low responder lines of mice

Eur.J.Immunol.4, p.453

Ishizaka, S., Otani, S., Morisawa, S. (1978)

Effects of carageenan on immune response.II:A pos-
sible regulatory role of macrophages in the immune
response of low responder mice

J.Immunol.120, p.61

Ivanĭi, P. (1970)

The major histocompatibility antigens in various
species

Current Topics Microbiol.Immunol.53, p.2

- Ivanýi, P., Berg-loonen, E. van den, Greeve, P. de (1978)
Anti-H-2D^d antibodies cross-react with HLA-A 11
and Aw 31.
Tissue Antigens 11, p.439
- Kantor, F.S., Ojeda, A., Benacceraf, B. (1963)
Studies on artificial antigens. I: Antigenicity of DNP-
poly-lysine and DNP copolymer of lysine and glutamic
acid in guinea pigs.
J. Exp. Med. 117, p.55
- Keller, R. (1974)
Mechanisms by which activated normal macrophages
destroy syngeneic rat tumor cells in vitro.
Immunology 27, p.285.
- Keller, R. (1977)
Mononuclear phagocytes and antitumor resistance: a
discussion.
In: The macrophage and cancer, by James, K., McBride,
Edinburg 1977.
- Keller, R. (1981)
Immunologie und Immunpathologie.
G. Thieme Verlag, Stuttgart, New York.
- Kierszenbaum, F., Howard, J.G. (1976)
Mechanisms of resistance against experimental try-
panosoma cruzi infection: the importance of antibo-
dies and antibody-forming capacity in the Biozzi
high and low responder mice.
J. of Immunol. 116, p.1208.

Kiessling,R.(1976)

Natural killer cells in the mouse

In: The role of products of the histocompatibility gene complex in immune response, Katz, D., Benacerraf, B. (eds.), Acad. Press New York

Kiessling, R., Klein, E., Pross, H., Wigzell, H. (1975b)

Natural killer cells in the mouse. II. Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Characteristics of killer cells.
Eur. J. Immunol. 5, p. 117

Kiessling, R., Klein, E., Wigzell, H. (1975a)

Natural killer cells in the mouse. I. Cytotoxic cells with specificity for mouse moloney leukemia cells. Specificity and distribution according to genotype.
Eur. J. Immunol. 5, p. 112

Kim, Y. B. and Huh, N. D. (1982)

Ontogenic development of porcine NK and K cells.
In: Natural killer cells and other natural effector cells. Ed. by R. B. Herberman, Acad. Press New York

Kim, Y. B., Huh, N. D., Koren, H. S., Amos, D. B. (1980)

Natural killing (NK) and antibody dependent cellular cytotoxicity (ADCC) in specific pathogen-free (SPF) miniature swine and germfree piglets. I. Comparison of NK and ADCC.
J. Immunol. 125, p. 755

Kim, Y. T. and Siskind, G. W. (1977)

Studies on the control of antibody synthesis
Immunogenetics 4, p. 463

- Kimura, A.K., Rubin, B. and Andersson, L. (1977)
Evidence of "K"-cell killing by alloactivated, Fc-receptor-bearing cytotoxic T-lymphocytes.
Scand.J.Immunol.6, p.787
- Kipps, T.J., Benacerraf, B., Dorf, M.E. (1977)
Presence of common idiotypes on antibodies induced by glutamic acid-lysine-containing terpolymers in responder and non-responder mice with the Ig-1¹ heavy chain allotype.
Eur.J.Immunol.7, p.865
- Klein, J. (1975)
Biology of the mouse histocompatibility-2-complex
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York
- Klein, J. (1977)
Evolution and function of the major histocompatibility system: facts and speculations.
In: The major histocompatibility system in man and animals. Ed. Götze, D., Springer Verlag.
- Klein, J. (1978)
H-2 mutations: their genetics and effect on immune functions
Adv.Immunol.26, p.55
- Klein, J. (1979)
The major histocompatibility complex of the mouse
Science 203, p.516
- Kleinschmidt, A. (1983)
Ein Selektionsversuch auf Antikörperbildungsvermögen gegenüber DNP-Hapten beim Schwein.
Diss.biol.München 1983

- Koren, H.S., Amos, D.B., Kim, Y.B. (1978)
Natural killing and antibody-dependent cellular
cytotoxicity are independent immune functions in the
Minnesota miniature swine.
Proc. Natl. Acad. Sci. (USA) 75, p. 5127
- Krensky, A.M., Clayberger, C. (1985)
MHC-unrestricted cytolytic T-lymphocytes
Surv. Immunol. Res. 4, p. 297
- Lamm, L.U., Svejgaard, A., Kissmeyer-Nielsen, F. (1971)
PGM₃:HL-A is an other linkage in man
Nature (New Biology) 231, p. 109
- Lazary, S., De Weck, A.L., Bullen, S., Straub, R., Gerber, H. (1980)
Equine leucocyte antigen system. I: serological
studies.
Transplantation 30, p. 203
- Lazary, S., De Weck, A.L., Straub, R., Gerber, H. (1975)
Characterization of lymphocyte alloantigens permit-
ting identification of horse families
Proc. First Internat. Symposium on Equine Hematology
28.-30.5.1975, Michigan State University East Lansing
Michigan USA
- Ledbetter, J.A., Evans, R.L., Lipinski, L., Cunningham-Rundles, C.,
Good, R.A., Herzenberg, L.A. (1981)
Evolutionary conservation of surface molecules that
distinguish T-lymphocyte helper/inducer and cytoto-
xic/suppressor subpopulations in mouse and man.
J. of Exp. Med. 153, p. 310

- Leeuwen, A. van, Schmit, H. R. E., Rood, J. J. van (1973)
Typing for MLC(LD):II. The section of non-stimulator cells by MLC inhibition test using SD-identical stimulator cells (MISIS) and fluorescence antibody studies.
Transplant. Proceed. 5, p. 1539
- Leibold, W., Bridge, S. (1979)
75 Se-release: a short and long term assay system for cellular cytotoxicity
Z. Immun-Forsch. vol 155, p. 287
- Leibold, W., Janotte, G., Peter, H. H. (1980)
Spontaneous cell-mediated cytotoxicity in various mammalian species and chickens: selective reaction pattern and different mechanisms
Scand. J. Immunol. 11, p. 203
- Levine, B. B., Benacerraf, B. (1965)
The genetic control of the immune response to hapten polylysine conjugates in guinea pig
Science 147, p. 517
- Levine, B. B., Ojeda, A., Benacerraf, B. (1963)
Studies on artificial antigens: III: The genetic control of the immune response to hapten poly-L-lysine conjugates in guinea pigs.
Nature 200, p. 544
- Levine, B. B., Stember, R. H., Fortino, M. (1972)
Ragweed hay fever: Genetic control and linkage to HLA-haplotypes.
Science 178, p. 1201

- Lewin, H.A., Stewart, J.A., Wu, M.C. (1986)
Association between the bovine lymphocyte antigen (BoLA) system and subclinical progression of bovine leukemia virus infection.
Proc. XXth international conference on animal blood grps biochem. polymorphism, Helsinki 28.7-1.8.1986, p.18
- Liacopoulos-Briot, M., Bouthillier, Y., Mouton, D., Lambert, F., Decreusefond, C., Stiffel, C., Biozzi, G. (1972)
Comparison of skin allograft rejection and cytotoxic antibody production in two lines of mice genetically selected for high and low antibody synthesis.
Transplant. 14, p.590
- Liacopoulos-Briot, M., Mouton, D., Stiffel, C., Lambert, F., Decreusefond, C., Bouthillier, Y., Biozzi, G. (1974)
Réponse à la phytohémagglutinine des lymphocytes de deux lignées de souris génétiquement sélectionnées pour une forte et faible synthèse d'anticorps.
Ann. Immunol. (Paris) 125C, p.393
- Liebermann, R., Paul, W.E., Humphrey, W. jr., Stimpfling, H.J. (1972)
H-2 linked immune response (Ir) genes; independent loci for Ir-IgG and Ir-IgA genes.
J. of Exp. Med. 136, p.1231
- Lübke, A. (1959)
Durchbrechung einer angeborenen Resistenz gegenüber der Infektion mit dem MKS-Virus durch körperliche Anstrengung
Mh. Tierheilk. 11, p.291

Lundak, L.R., Raidt, D.J. (1973)

Cellular immune response against tumor cells.

I. In vitro immunization of allogeneic and syngeneic mouse spleen cell suspensions against DBA Mastocytoma cells.

Cell. Immunol. 9, p. 60

Matthews, T.J., Collins, J.J., Roloson, G.J., Thiel, J.H., Bolognesi, D.P. (1981)

Immunological control of the ascites form of murine adenocarcinoma 755/IV. Characterization of the protective antibody in hyperimmune serum.

J. Immunol. 126, p. 2332

Mauel, J., Rudolf, H., Chapuis, B., Brunner, K.T. (1970)

Studies on allograft immunity in mice. II: Mechanism of target cell inactivation in vitro by sensitized lymphocytes.

Immunol. 18, p. 517

Mayr, W.R., Bernoco, D., De Marchi, M., Cepellini, R. (1973)

Genetic analysis and biological properties of products of the third SD(AJ) locus of the HL-A region. Transplant. Proceed. 5, p. 1581

McDevitt, H.O. and Chinitz, A. (1969)

Genetic control of the antibody response: relationship between immune response and histocompatibility (H-2) type

Science 163, p. 1207

McDevitt, H.O., Deack, B.D., Shreffler, D.C., Klein, J., Stimpfling, J.H., Snell, G.D. (1972)

Genetic control of the immune response. Mapping of the Ir 1 locus.

J. of Exp. Med. 135, p. 1259

- Melchers, J. and Rajewsky, K. (1976)
H-2 linked immune response genes: multiplicity and functional complementation.
In: The role of products of histocompatibility gene complex in immune response, Eds. Katz, D., Benacerraf, B. Acad. Press New York, p. 283.
- Merryman, C. F. and Maurer P. H. (1975)
Characterization of a new Ir-GLT gene and its location in the I-region of the H-2-complex.
Immunogenetics 1, p. 549
- Metzger, J. J., Lunney, J. K., Sachs, D. H., Rudikoff, S. (1982)
Transplantation in miniature swine. XII N-terminal sequences of class I histocompatibility antigens (SLV) and B₂-microglobulin.
J. Immunol. 129, p. 716
- Meyer, F., Cwik, S., Erhardt, G., Schmid, D. O., Senf, B. (1984)
Zum Nachweis von Lymphozytenantigenen des BoLA-Systems bei Rindern mit Sekretionsstörungen der Milchdrüse.
Züchtungskunde 56, S. 108
- Millot, P. (1972)
Lymphocyte antigen group in sheep.
Anim. Blood Grps Biochem. Genet. 3, p. 20.
- Millot, P. (1978)
The major histocompatibility complex of sheep (OLA) and two minor loci.
Anim. Blood Grps Biochem. Genet. 2, p. 115.
- Millot, P., Chatelain, J. and Cathala, F. (1985)
Sheep major histocompatibility complex (OLA): gene frequencies in two french breeds with scrapie.
Immunogenetics 21, p. 117

- Minato, N., Reid, L., Bloom, B. (1981)
On the heterogeneity of murine natural killer cells
J. of Exp. Med. 154, p. 750
- Mouton, D., Bouthillier, Y., Heumann, A.M., Stiffel, C., Biozzi, G.
(1976)
Genetic regulation of macrophage functions
In: The reticuloendothelial system in health and
disease: functions and characteristics
Eds. Reichard, S.M., Escobar, M.R., Friedman, H., p. 225,
New York: Plenum.
- Mouton, D., Bouthillier, Y., Oriol, R., Decreusefond, C., Stiffel, C.,
Biozzi, G. (1974)
Intensité de la réaction d'hypersensibilité retardée
chez les souris des lignées sélectionnées "bonnes"
et "mauvaises" productrices d'anticorps.
Ann. Immunol. (Paris) 125C, p. 581
- Munro, A., Waldmann, H. (1978)
Major histocompatibility system and immune response
Brit. Med. Bull. 34, p. 253
- Murphy, D.B., Herzenberg, L.A., Okumura, K., Herzenberg, L.A.,
McDevitt, H.O. (1976)
A new subregion (I-J) marked by a locus (Ia-4) controlling
surface determinants on suppressor T-lymphocytes.
J. Exp. Med. 144, p. 699
- Nathan, C.F., Hill, U.M., Terry, W.D. (1976)
Isolation of a subpopulation of adherent peritoneal
cells with anti-tumour activity.
Nature 260, p. 146

- Nilsson, M.R., Sant'Anna, O.A., Siqueira, M., Nilsson, T.T., Gen-
nari, M. (1979)
Rabiesvirus immunity in genetically selected high
and low responder lines of mice.
Infect. and Immunol. 25, p.23
- Nunn, M.E., Djeu, J.Y., Glaser, M., Lavrin, D.H., Herberman, R.B.
(1976)
Natural cytotoxic reactivity of rat lymphocytes
against syngeneic Grossvirus-induced lymphoma.
J.Natl.Cancer Inst. 56, p.393
- Oehler, J.R., Lindsay, L.R., Nunn, M.E., Herberman, R.B. (1978)
Natural cell-mediated cytotoxicity in rats.
I. Tissue and strain distribution and demonstration
of a membrane receptor for the Fc portion of IgG.
Int. J. Cancer 21, p.204
- Oldham, R.K., Siwarski, D., McCoy, J.L., Plata, E.J., Herberman, R.B.
(1973)
Evaluation of a cell-mediated cytotoxicity assay
utilizing I¹²⁵Iododeoxyuridine-labelled tissue-
culture target cells.
Natl.Cancer Inst. Monogr. 37, p.49
- Oliver, R.A., McCoubry, Millar, C.M., Morgan, P., A.L.G., Spooner,
R.L. (1981)
A genetic study of bovine lymphocyte antigens (BoLA)
and their frequency in several breeds
Immunogenetics 13, p.127
- Otter, W. den, Dullens, H.F.J., Loveren, H. van, Pels, E. (1977)
Anti-tumour effects of macrophages injected into
animals.
In: The macrophage and cancer. Ed. James, K., McBridge,
Edinburg .

- Pan, L.Z., Dauphinée, M.J., Ansar Ahmed, S., Talal, N. (1986)
Altered natural killer and natural cytotoxic cellular activities in lpr mice.
Scand.J.Immunol.23,p.414
- Payne, R., Tripp, M., Weigle, J., Bodmer, W., Bodmer, J. (1964)
A new leucocyte iso-antigen system in man.
Cold.Spr.Harb.Symp.quant.Biol.29,p.285
- Pazderka, F., Longenecker, B.M., Law, G.R.J., Stone, H.A., Ruth, R.F.
(1975)
Histocompatibility of chicken populations selected for resistance to Marek's disease.
Immunogenetics 2,p.93
- Perlmann, P. (1982)
Associative recognition in ADCC
Adv.in Exp.Med.and Biol.146,p.249
- Perlmann, P., Perlmann, H. and Wigzell, H. (1972)
Lymphocyte mediated cytotoxicity in vitro. Induction by humoral antibody and nature of effector cells.
Transplant.Review 13,p.91
- Perrudet-Badoux, A., Binaghi, R.A., Boussac-Aron, Y. (1978)
Trichinella spiralis infection in mice: Mechanism of resistance in animals genetically selected for high and low antibody production.
Immunology 35,p.519
- Petrányi, G.G., Kiessling, R., Klein, G. (1975)
Genetic control of "natural" killer lymphocytes in the mouse.
Immunogenetics 2,p.53

- Pink, J.R.L., Droege, W., Hála, K., Miggiano, V.C., Ziegler, A. (1977)
A three locus model for the chicken major histocompatibility complex.
Immunogenetics 5, p.203
- Plaut, M., Lichtenstein, L.M., Gillespie, E., Henney, C.S. (1973)
Studies on the mechanism of lymphocyte-mediated cytotoxicity. IV: Specificity of the histamine receptor on effector T-cells
J. of Immunol. 111, p.389
- Ploegh, H.L., Orr, H.T., Strominger, J.L. (1981)
Major histocompatibility antigens: The human (HLA-A, -B, -C) and murine (H-2K, H-2D) class I molecules.
Cell 24, p.287
- Pollack, M.S., Chin-Louie, J., Mastrota, F., Schlosberg, M., Mooney, S., Hayes, A., Knowles, R.W. (1983)
Additional preliminary studies of feline major histocompatibility complex
Transplant. Proceed. 15, p.156
- Pritchett, I.W. (1925)
Microbic virulence and host susceptibility of different strains of mice to per os infection with the type II bacillus of mouse typhoid.
J. of Exp. Med. 41, p.195
- Prouvost-Danon, A., Mouton, D., Abadie, A. (1977)
Genetic regulation of IgE and agglutinating antibody synthesis in lines of mice selected for high and low immune responsiveness.
Eur. J. Immunol. 7, p.141

- Prouvost-Danon, A., Stiffel, C., Mouton, D., Biozzi, G. (1971)
Anaphylactic antibodies in mice genetically selected for antibody production.
Immunology 20, p.25.
- Roder, J.C., Kiessling, R. (1978)
Target-effector interaction in the natural cell systems. I: Co-variance and genetic control cytolytic and target-cell-binding subpopulations in the mouse
Scand. J. Immunol. 8, p.135
- Rood, J.J. van (1962)
Leucocyte grouping
Thesis, Leiden 1962
- Rosenberg, E.B., McCoy, J.L., Green, S.S., Donnelly, F.C., Siwarsky, D.F., Levine P.H., Herberman, R.B. (1974)
Destruction of human lymphoid tissue culture cell lines by human peripheral lymphocytes in Cr⁵¹-release cellular cytotoxicity assays.
J. Natl. Cancer Inst. 52, p.345
- Sachs, D.H., Leight, G., Cone, J., Schwarz, S., Stuart, L., Rosenberg, S. (1976)
Transplantation in miniature swine. I: Fixation of the major histocompatibility complex.
Transplant. 22, p.559
- Sant'Anna, O.A., Bouthillier, Y., Siqueira, M., Biozzi, G. (1979)
Differences in the genetic control of primary and secondary antibody responses.
Immunol. 37, p.849

Schmid, D.O., Cwik, S. (1976) .

Lymphocyte antigens of the horse.

Proc.XVth international conference on animal blood
grps.biochem.polymorphism,Dulin

Anim.Blood Grps.Biochem.Genetics 8(1977), Suppl.1,
p.10

Schmid, D.O., Cwik, S., Förschner, J. (1975)

Über Lymphozytenantigene beim Schaf.

Zbl.Vet.Med., B.22, S.386

Schrader, J.W., Cunningham, B.A., Edelman, G.M. (1975)

Functional interactions of viral and histocompati-
bility antigens at tumor cell surfaces.

Proc.Nat.Acad.Sci.(Wash) 72,p.5066

Schubert, M. (1986)

Selektionsversuch mit Mäusen auf die Aktivität
zytotoxischer T-Lymphozyten gegenüber P-815 Masto-
cytomzellen.

Inaug.Diss.Vet.Med., LMU München 1986

Schütze, H., Gorer, P.A., Finlayson, M.H. (1936)

The resistance of four mouse lines to bacterial
infection.

J.Hyg.36,p.37

Shiku, H., Takahashi, T., Bean, M.A., Old, L.J., Oettgen, H.F. (1976)

Ly phenotype of cytotoxic T-cells for syngeneic
tumor.

J.of Exp.Med.144,p.1116

Shreffler,D.C.(1976)

The S-region of the mouse major histocompatibility complex (H-2):genetic variation and functional role in complement system.
Transplantation Review 32,p.140

Svejgaard,A.,Platz,P.,Ryder,L.P.(1983)

HLA and disease 1982 - a survey
Immunol.Rev.70,p.193

Symons,R.,Bell,K.(1984)

Feline lymphocyte antigens:Relationship to a blood group antigen.
Proc.XIXth international conference on animal blood grps.biochem.polymorphism,Göttingen 22.-27.7.1984
Biochem.Genet.16 (1985) Suppl.1,p.126

Stiffel,C.,Mouton,D.,Bouthillier,Y.,Heumann,A.,Decreusefond,M.,Mevel,J.C.,Biozzi,G.(1974)

Polygenic regulation of general antibody synthesis in the mouse.
Progress in Immunol.2,p.203

Thorn,R.M.,Palmer,J.C.,Manson,L.A.(1974)

A simplified Chrom⁵¹-release assay for killer cells
J.Immunological methods 4,p.301

Unanue,E.R.,Biozzi,G.,Benacerraf,B.(1974)

Immunocytochemical studies on B-lymphocytes from Biozzi high and low lines of mice selected for their responses to heterologous erythrocytes.
Proc.Soc.Exp.Biol.Med.145,p.1253

Vaiman,M.(1986)

MHC in farm animals
Proc.XXth international conference on animal blood grps.biochem.polymorphism,Helsinki,28.7-1.8.1986,p.8

- Vaiman, M., Garnier, H., Kunlin, A., Hay, J.M., Parc, B., Bocour, F.,
Fagniez, P.H., Villiers, P.A., Lecointre, J., Bara, M.F.,
Nizza, P. (1972)
The SLA histocompatibility system in the sus scrofa
species. Serological aspects and function in allo-
grafts.
Transplant. 14, p. 541
- Vaiman, M., Hauptmann, S., Mayer, S. (1978a)
Influence of the major histocompatibility complex
in the pig (SLA) on serum haemolytic complement
levels.
J. Immunogenetics 5, p. 59
- Vaiman, M., Metzger, J.J., Renard, C., Vila, J.P. (1978b)
Immune response gene(s) controlling the humoral
anti-lysozyme response (Ir-Lys), linked to the major
histocompatibility complex SLA in the pig.
Immunogenetics 7, p. 231
- Vaiman, M., Renard, C., Lafage, P., Ametau, J., Nizza, P. (1970)
Evidence for a histocompatibility system in swine
(SLA).
Transplant. 10, p. 155
- Vainio, T., Koskimies, O., Perlmann, P., Perlmann, H., Klein, G. (1964)
In vitro cytotoxic effect of lymphoid cells from
mice immunized with allogeneic tissue.
Nature 204, p. 453
- Vitetta, E.S., Capra, J.D. (1978)
The protein products of the murine 17th chromosome:
genetics and structure.
Adv. Immunol. 26, p. 147

- Vitetta, E.S., Uhr, J.W., Klein, J., Pazderka, F., Moticka, E.J.,
Ruth, R.F., Capra, J.D. (1977)
Homology of (murine) H-2 and (human) HLA with a
chicken histocompatibility antigen.
Nature 270, p.535
- Vriesendorp, H.M., d'Amaro, J., Does, J.A. van der, Westbroek, D.L.,
Epstein, R.B. (1973)
Analysis of the DLA-System in families and popula-
tions of healthy and diseased individuals.
Transplant. Proceed. 5, p.311
- Vriesendorp, H.M., Bijnen, A.B., Westbroek, D.L., Bekkum, D.W. van
(1977)
Genetics and transplantation immunology of the DLA
complex.
Transplant. Proceed.), p.293
- Vriesendorp, H.M., Epstein, R.D., d'Amaro, J., Westbroek, D.L.,
Rood, J.J. van (1972)
Polymorphism of the DL-A system.
Transplantation 14, p.299
- Wagner, H., Harris, A.W., Feldmann, M. (1972)
Cell-mediated immune response in vitro. II: The role
of thymus and thymus derived lymphocytes.
Cell. Immunol. 4, p.39
- Webster, L.T. (1937)
Inheritance of resistance of mice to enteric bac-
terial and neurotropic virus infections.
J. of Exp. Med. 65, p.261

Wiener, E., Bandieri, A. (1974)

Differences in antigen handling by peritoneal macrophages from Biozzi high and low responder lines of mice.

Eur. J. of Immunol. 4, p. 457

Wilson, D. B. (1965)

Quantitative studies on the behaviour of sensitized lymphocytes in vitro. I: Relationship of the degree of destruction of homologous target cells to the number of lymphocytes and to the time of contact in culture and consideration of the effect of isoimmune serum.

J. of Exp. Med. 122, P. 143

Zinkernagel, R. M. (1983)

MHC and cell interactions 1982

Transplant. Proceed. 15, p. 48

Zinkernagel, R. M., Doherty, P. C. (1974a)

Restriction of in vitro T-cell mediated cytotoxicity in lymphocytic choriomeningitis within a syngeneic or semiallogeneic system.

Nature 248, p. 701

Zinkernagel, R. M., Doherty, P. C. (1974b)

Immunological surveillance against altered self by sensitized thymus derived lymphocytes in lympholytic choriomeningitis.

Nature 251, p. 547

Zinkernagel, R.M., Doherty, P.C. (1975)

H-2 compatibility requirement for T-cell mediated lysis of target cells infected with lymphocytic choriomeningitis virus. Different cytotoxic T-cell specificities are associated with structures coded for in H-2K or H-2D.

J. of Exp. Med. 151, p. 1427

Zinkernagel, R.M., Doherty, P.C. (1979)

MHC-restricted cytotoxic T-cells. Studies on the biological role of polymorphic major transplantation antigens determining T-cell restriction specificity.

Adv. Immunol. 27, p. 51

Danksagung

Herrn Prof. Dr. Dr. h.c. mult.A. Mayr danke ich an dieser Stelle für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig Maximilians Universität München.

Herrn Prof. Dr. H.G. Buschmann möchte ich an dieser Stelle für die Überlassung des Themas und für die jederzeit gewährte fachliche Unterstützung und Beratung bei der Anfertigung dieser Arbeit herzlichst danken.

Herrn Prof. Dr. K. Osterkorn und Herrn Stanglmeier danke ich für die fachkundige Beratung und Hilfe bei der statistischen Auswertung des Datenmaterials.

Desgleichen bedanke ich mich bei den Mitarbeitern der Abteilung Immunologie des Institutes für Med.Mikrobiologie, Infektions- und Seuchenmedizin, insbesondere bei Frau R. Schmidt für ihre unermüdliche Hilfe und Geduld im Labor.

Meinen Eltern möchte ich an dieser Stelle danken, daß sie mir das Studium der Tiermedizin und die Anfertigung dieser Dissertation ermöglicht haben.

Lebenslauf

02.11.1959	geboren in Esch an der Alzette im Großherzogtum Luxemburg
Eltern	Arnould Petesch, Gymnasialprofessor und Marianne Petesch, geb. Jungblut, Gymnasialprofessorin
1965	Eintritt in die Volksschule in Esch an der Alzette/Luxemburg
1971-1974	Übertritt in das "Lycée Hubert Clement" in Esch an der Alzette/Luxemburg
1974-1978	Wechsel in das "Lycée classique Echternach" in Echternach/Luxemburg
Juni 1978	Abitur am "Lycée classique Echternach" in Echternach/Luxemburg
Wintersemester 1978/1979	Immatrikulation an der Veterinärmedizinischen Universität Wien
Juli 1985	Sponsion zur Diplomt tierärztin
Oktober 1985- November 1986	Anfertigung der vorliegenden Arbeit
Mai 1986	Verehelichung

